ゾフルーザ顆粒 2%分包

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

目次

略号一覧表 6
2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 臨床的有効性の背景 7
2.7.3.1.2 臨床的有効性の概観 7
2.7.3.1.3 試験デザイン 8
2.7.3.1.3.1 顆粒剤第 3 相臨床試験 (T0833 試験) 8
2.7.3.1.3.2 錠剤第 3 相臨床試験 (T0822 試験) 9
2.7.3.1.3.3 成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) 9
2.7.3.1.3.4 成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) 10
2.7.3.1.4 対象集団 11
2.7.3.1.4.1 選択基準 11
2.7.3.1.4.2 除外基準 12
2.7.3.1.5 評価項目 12
2.7.3.1.5.1 主要評価項目 13
2.7.3.1.5.2 副次評価項目 13
2.7.3.1.6 統計手法 13
2.7.3.1.6.1 解析対象集団 13
2.7.3.1.6.2 統計解析手法 14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 顆粒剤第 3 相臨床試験 (T0833 試験) 15
2.7.3.2.2 錠剤第 3 相臨床試験 (T0822 試験) 26
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1 試験対象集団 32
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 32
2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性 33
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 35
2.7.3.3.2.1 インフルエンザ罹病期間 35
2.7.3.3.2.2 体　温 36
2.7.3.3.2.3 ウイルス学的検査 37
2.7.3.3.2.4 日常生活が出来るようになるまでの時間 39
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 40
2.7.3.3.3.1 年　齢 40
2.7.3.3.3.2 性　別 40
2.7.3.3.3.3 体　重 41
2.7.3.4 承認審査中に追加提出した臨床試験 42

2.7.3.4.1 体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした国内小児高用量試験 (T0835 試験) 42
2.7.3.4.2 1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40563 試験) (miniSTONE-2) 43
2.7.3.4.3 1 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40559 試験) (miniSTONE-1) 44
2.7.3.4.4 インフルエンザ患者の同居家族を対象とした第 3b 相伝播抑制試験 (MV40618 試験) (Centerstone) 44
2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 46
2.7.3.6 効果の持続，耐薬性 50
2.7.3.7 付　録 51

表目次

表 2.7.3.1-1 有効性評価に関する臨床試験一覧 8
表 2.7.3.1-2 バロキサビル マルボキシルの用量 (T0833 試験) 8
表 2.7.3.1-3 バロキサビル マルボキシルの用量 (T0822 試験) 9
表 2.7.3.1-4 主な選択基準 11
表 2.7.3.1-5 主な除外基準 12
表 2.7.3.1-6 主な有効性評価項目の一覧 12
表 2.7.3.1-7 主な有効性評価項目の評価方法 13
表 2.7.3.1-8 主な有効性副次評価項目の解析手法 14
表 2.7.3.2-1 インフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，ITTI) 15
表 2.7.3.2-2 型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，ITTI) 17
表 2.7.3.2-3 平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間 (T0833 試験，ITTI) 17
表 2.7.3.2-4 平熱 (37.5°C 未満) に回復した患者の割合 (T0833 試験，ITTI) 18
表 2.7.3.2-5 ウイルス力価の変化量 (T0833 試験，ITTI) 20
表 2.7.3.2-6 ウイルス RNA 量の変化量 (T0833 試験，ITTI) 20
表 2.7.3.2-7 ウイルス力価陽性患者の割合 (T0833 試験，ITTI) 21
表 2.7.3.2-8 ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (T0833 試験，ITTI) 21
表 2.7.3.2-9 ウイルス力価上昇の有無別の Day 4 以降におけるインフルエンザ症状の有無 (T0833 試験) 26
表 2.7.3.2-10 ウイルス力価上昇の有無別の Day 4 以降における発熱の有無 (T0833 試験) 26
表 2.7.3.2-11 インフルエンザ罹病期間 (T0822 試験，ITTI) 27
表 2.7.3.2-12 型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (T0822 試験，ITTI) 28
表 2.7.3.2-13 平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間 (T0822 試験，ITTI) 28
表 2.7.3.2-14 平熱 (37.5°C 未満) に回復した患者の割合 (T0822 試験，ITTI) 29
表 2.7.3.2-15 ウイルス力価の変化量 (T0822 試験，ITTI) 31

表 2.7.3.2-16　ウイルス RNA 量の変化量（T0822 試験，ITTI）.....31
表 2.7.3.2-17　ウイルス力価陽性患者の割合（T0822 試験，ITTI）.....32
表 2.7.3.2-18　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（T0822 試験，ITTI）.....32
表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（T0833 試験，T0822 試験，登録例）.....33
表 2.7.3.3-2　被験者の人口統計学的特性（T0833 試験，T0822 試験，ITTI）.....33
表 2.7.3.3-3　インフルエンザ罹病期間（T0833 試験，T0822 試験，ITTI）.....35
表 2.7.3.3-4　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間（T0833 試験，T0822 試験，ITTI）.....35
表 2.7.3.3-5　平熱に回復するまでの時間（T0833 試験，T0822 試験，ITTI）.....36
表 2.7.3.3-6　平熱に回復した患者の割合（T0833 試験，T0822 試験，ITTI）.....36
表 2.7.3.3-7　ウイルス力価の変化量（T0833 試験，T0822 試験，ITTI）.....37
表 2.7.3.3-8　ウイルス RNA 量の変化量（T0833 試験，T0822 試験，ITTI）.....38
表 2.7.3.3-9　ウイルス力価陽性患者の割合（T0833 試験，T0822 試験，ITTI）.....38
表 2.7.3.3-10　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（T0833 試験, T0822 試験, ITTI）.....39
表 2.7.3.3-11　日常生活が出来るようになるまでの時間（T0833 試験，T0822 試験，ITTI）.....39
表 2.7.3.3-12　年齢別のインフルエンザ罹病期間（T0833 試験，ITTI）.....40
表 2.7.3.3-13　年齢別のインフルエンザ罹病期間（T0822 試験，ITTI）.....40
表 2.7.3.3-14　性別のインフルエンザ罹病期間（T0833 試験，T0822 試験，ITTI）.....41
表 2.7.3.3-15　体重別のインフルエンザ罹病期間（T0833 試験，T0822 試験，ITTI）.....41
表 2.7.3.4-1　追加提出した臨床試験一覧.....42
表 2.7.3.7-1　ウイルス力価上昇の有無別のウイルス力価変化量（T0833 試験，ITTI）.....51
表 2.7.3.7-2　ウイルス力価上昇の有無別の咳症状スコア（T0833 試験，ITTI）.....52
表 2.7.3.7-3　ウイルス力価上昇の有無別の鼻づまり（鼻水を含む）症状スコア（T0833 試験，ITTI）.....54
表 2.7.3.7-4　ウイルス力価上昇の有無別の体温（T0833 試験，ITTI）.....56
表 2.7.3.7-5　被験者の内訳（T0821 試験，T0831 試験，登録例）.....58
表 2.7.3.7-6　被験者の人口統計学的特性（T0821 試験，T0831 試験，ITTI）.....59
表 2.7.3.7-7　インフルエンザ罹病期間（T0821 試験，T0831 試験，ITTI）.....60
表 2.7.3.7-8　平熱に回復するまでの時間（T0821 試験，T0831 試験，ITTI）.....60
表 2.7.3.7-9　ウイルス力価の変化量（T0821 試験，T0831 試験，ITTI）.....61
表 2.7.3.7-10　ウイルス RNA 量の変化量（T0821 試験，T0831 試験，ITTI）.....62
表 2.7.3.7-11　ウイルス力価陽性患者の割合（T0821 試験，T0831 試験，ITTI）.....63
表 2.7.3.7-12　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間（T0821 試験, T0833 試験, ITTI）.....63

図目次

図 2.7.3.1-1　顆粒剤第 3 相臨床試験（T0833 試験）のスケジュールの概要.....8

図 2.7.3.1-2　錠剤第 3 相臨床試験 (T0822 試験) のスケジュールの概要 9
図 2.7.3.1-3　成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) のスケジュールの概要 10
図 2.7.3.1-4　成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) のスケジュールの概要 10
図 2.7.3.2-1　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (T0833 試験，ITTI) 16
図 2.7.3.2-2　平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (T0833 試験, ITTI) 18
図 2.7.3.2-3　型/亜型別のウイルス力価の変化量の推移 (T0833 試験) 22
図 2.7.3.2-4　型/亜型別の咳症状スコアの推移 (T0833 試験) 23
図 2.7.3.2-5　型/亜型別の鼻づまり (鼻水を含む) 症状スコアの推移 (T0833 試験) 24
図 2.7.3.2-6　型/亜型別の体温の推移 (T0833 試験) 25
図 2.7.3.2-7　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (T0822 試験，ITTI) 27
図 2.7.3.2-8　平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (T0822 試験, ITTI) 29
図 2.7.3.5-1　小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験及び T0833 試験) 並びに成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} 推定値並びに C_{24} 実測値 48
図 2.7.3.5-2　2 歳未満の小児における月齢ごとの C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} のシミュレーションと実測値 (C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$: ベイジアン推定値．C_{24}: 実測値) 49

略号一覧表

略号	英語	日本語
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CARIFS	Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale	カナダの急性呼吸器疾患とインフルエンザのスケール
CEN	cap-dependent endonuclease	キャップ依存的エンドヌクレアーゼ
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
C_{24}	plasma S-033447 concentration 24 hours post dose after dosing	投与 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度
ITTI	intention-to-treat infected	有効性の主要解析対象
MF	maturation factor	成熟因子
PAS-HC	primary household contacts analysis set	ワクチン未接種の全ての治験参加同居家族
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象
RIDT	rapid influenza diagnostic test	インフルエンザ迅速診断
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床的有効性の背景

バロキサビル マルボキシルは，錠剤であるゾフルーザ錠 10 mg 及び同 20 mg が 2018 年 2 月に製造販売承認された．錠剤の開発と並行して，20[redacted] 年 [redacted] 月より顆粒剤を用いた第 1 相臨床試験を 1 試験，小児患者を対象とした第 3 相臨床試験を 1 試験実施した．顆粒剤を用いた第 1 相臨床試験では，20 mg 錠と顆粒剤の生物学的同等性が示され，2018 年 4 月にゾフルーザ顆粒 2%の剤形追加に係る製造販売承認申請を行い，2018 年 9 月に承認された．

さらに，上記の顆粒剤を用いた小児患者を対象とした第 3 相臨床試験が終了したため，体重 20 kg 未満の小児患者における顆粒剤の有効性を評価した．

2.7.3.1.2 臨床的有効性の概観

バロキサビル マルボキシルのインフルエンザウイルス感染症に対する有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示す．

今回の申請では，顆粒剤にゾフルーザ錠の既承認の 10 mg 錠を用いる用法・用量 (すなわち，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の 12 歳未満の小児) 及び体重 10 kg 未満の 12 歳未満の小児に対する用法・用量を追加するため，12 歳未満の小児患者を対象とした顆粒剤を用いた第 3 相非盲検試験 (以下，T0833 試験)，6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした錠剤を用いた第 3 相非盲検試験 (以下，T0822 試験) を評価試験とし，成人患者を対象とした錠剤を用いた第 2 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (以下，T0821 試験)，青少年及び成人患者を対象とした錠剤を用いた第 3 相無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照試験 (T0831 試験) を参考試験とした．

健康成人を対象に 20 mg 錠 1 錠又は 10 mg 錠 2 錠を単回投与した際の薬物動態を比較した生物学的同等性/食事の影響試験 (T081F 試験) では，20 mg 錠 1 錠に対する 10 mg 錠 2 錠の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ のうち，C_{max} については事前に設定された生物学的同等性の判定基準を満たさず，さらに，10 mg 錠と顆粒剤との生物学的同等性は検討していない．したがって，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の 12 歳未満の小児における顆粒剤の有効性は T0833 試験を用いて評価するとともに，錠剤を用いた T0822 試験との類似性を確認した．

体重 10 kg 未満の 12 歳未満の小児における顆粒剤の有効性は，T0833 試験を用いて評価するとともに，T0833 試験及び T0822 試験での体重 10 kg 以上 20 kg 未満の 12 歳未満の小児との有効性の類似性を確認した．

また，承認審査の過程で，臨床試験 5 試験を追加提出した (2.5.1.5 項参照)．このうち，有効性を評価した 4 試験を参考試験として 2.7.3.4 項に記載した．

表 2.7.3.1-1　有効性評価に関する臨床試験一覧

試験区分	Protocol No. (添付資料番号)	対象被験者	治験薬，投与方法	評価期間	登録例数 / 有効性評価例数
評価　国内第 3 相試験 非盲検，非対照	T0833 試験 (5.3.5.2-01)	小児患者 (12 歳未満)	バロキサビル マルボキシル (顆粒剤) として以下の用量を単回投与 体重 10 kg 以上 20 kg 未満: 10 mg 体重 10 kg 未満: 1 mg/kg	14 日	33/33
評価　国内第 3 相試験 非盲検，非対照	T0822 試験 (5.3.5.2-02)	小児患者 (6 ヵ月以上 12 歳未満)	バロキサビル マルボキシル (錠剤) として以下の用量を単回投与 体重 40 kg 以上: 40 mg 体重 20 kg 以上 40 kg 未満: 20 mg 体重 10 kg 以上 20 kg 未満: 10 mg 体重 5 kg 以上 10 kg 未満: 5 mg	14 日	108/104
参考　国内第 2 相試験 プラセボ対照 二重盲検，並行群間	T0821 試験 (5.3.5.1-01)	成人患者 (20 歳以上 65 歳未満)	バロキサビル マルボキシル (錠剤) として 10, 20, 40 mg を単回投与 プラセボ	14 日	403/400
参考　国際共同第 3 相試験 プラセボ/実薬対照 二重盲検，並行群間	T0831 試験 (5.3.5.1-02)	成人及び 青少年患者 (12 歳以上 65 歳未満)	バロキサビル マルボキシル (錠剤) として以下の用量を単回投与 体重 80 kg 未満: 40 mg 体重 80 kg 以上: 80 mg オセルタミビルリン酸塩 (カプセル) : 75 mg 1 日 2 回，5 日間投与 プラセボ	14 日	1436/1064

2.7.3.1.3 試験デザイン

2.7.3.1.3.1 顆粒剤第 3 相臨床試験 (T0833 試験)

12 歳未満で体重 20 kg 未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，多施設共同，非盲検，非対照試験を実施した．スケジュールの概要を図 2.7.3.1-1 に示す．

用法・用量は，体重が 10 kg 未満の患者では，バロキサビル マルボキシルの 1 mg/kg を体重に基づいて換算した用量の単回経口投与とし，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者では，10 mg の単回経口投与とした (表 2.7.3.1-2 参照)．治験期間は 22 日間とし，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価を実施した．

図 2.7.3.1-1　顆粒剤第 3 相臨床試験 (T0833 試験) のスケジュールの概要

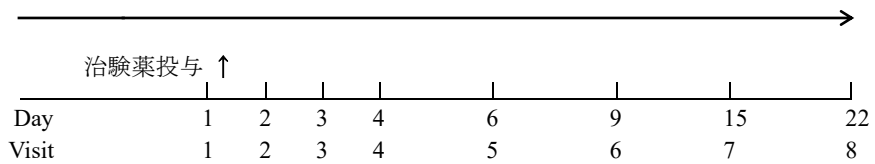


表 2.7.3.1-2　バロキサビル マルボキシルの用量 (T0833 試験)

スクリーニング時の体重	バロキサビル マルボキシルの用量 (バロキサビル マルボキシル 2%顆粒)
10 kg 未満	1 mg/kg (50 mg/kg)
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg (0.5 g)

2.7.3.1.3.2 錠剤第 3 相臨床試験 (T0822 試験)

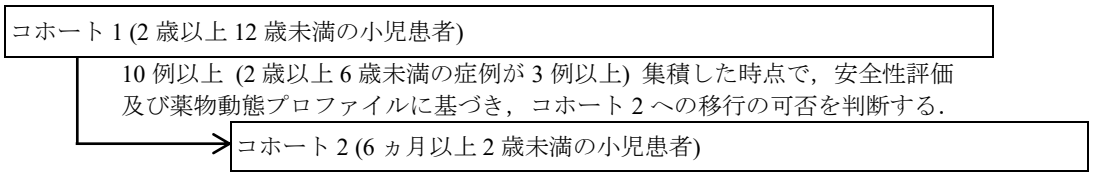
6 ヵ月以上 12 歳未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，多施設共同，非盲検，非対照試験を実施した．スケジュールの概要を図 2.7.3.1-2 に示す．

本治験では，治験に組入れる対象年齢を段階的に拡大する目的で，2 段階の移行ステップを設定した．コホート 1 では 2 歳以上 12 歳未満の患者を組入れ，10 例以上 (このうち，2 歳以上 6 歳未満の症例が 3 例以上) 集積した時点で，薬物動態が予測した PK シミュレーションと大きく異ならないこと，及び安全性に問題がないことを評価した後に，コホート 2 で 6 ヵ月以上 2 歳未満の患者の組入れを開始した．

用法・用量は，体重が 40 kg 未満の患者では，バロキサビル マルボキシルの 1 mg/kg を体重に基づいて換算した用量 (5 mg，10 mg 又は 20 mg) の単回経口投与とし，40 kg 以上の患者では 40 mg の単回経口投与とした (表 2.7.3.1-3 参照)．治験期間は 22 日間とし，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価を実施した．

図 2.7.3.1-2　錠剤第 3 相臨床試験 (T0822 試験) のスケジュールの概要

[コホートの構成]



[各コホートのスケジュールの概要]

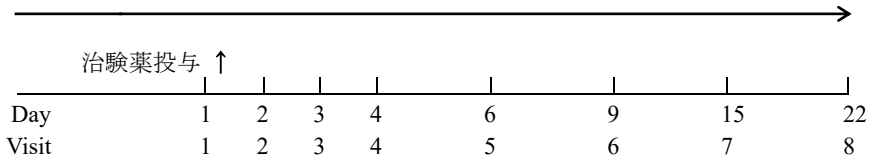


表 2.7.3.1-3　バロキサビル マルボキシルの用量 (T0822 試験)

スクリーニング時の体重	バロキサビル マルボキシルの用量
5 kg 以上 10 kg 未満	5 mg
10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg
20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg
40 kg 以上	40 mg

2.7.3.1.3.3 成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験)

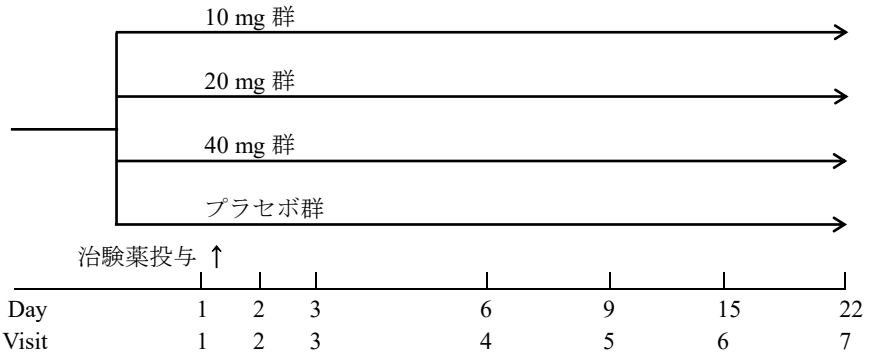
20 歳以上 65 歳未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間比較試験を実施した．スケジュールの概要を図 2.7.3.1-3 に示す．

治験に組入れられた患者は，バロキサビル マルボキシルの 10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群又はプラセボ群のいずれかの群に 1：1：1：1 の比率で無作為に割付けられた．

用法・用量は，バロキサビル マルボキシル 10 mg，20 mg，40 mg 又はプラセボの単回経口

投与とした．治験期間は 22 日間とし，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価を実施した．

図 2.7.3.1-3　成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) のスケジュールの概要



2.7.3.1.3.4 成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験)

12 歳以上 65 歳未満の A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に，プラセボ及び実薬対照，無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間比較試験を実施した．スケジュールの概要を図 2.7.3.1-4 に示す．

治験に組入れられた 20 歳以上 65 歳未満の患者は，バロキサビル マルボキシル，オセルタミビルリン酸塩 (以下，オセルタミビル)，又はプラセボのいずれかの群に 2：2：1 の比率で無作為に割付けられ，12 歳以上 20 歳未満の患者は，バロキサビル マルボキシル又はプラセボのいずれかの群に 2：1 の比率で無作為に割付けられた．

各群の用法・用量は，40/80 mg 群では，年齢によらず体重が 80 kg 未満の被験者に 40 mg，80 kg 以上の被験者に 80 mg の単回経口投与とし，オセルタミビル群では 75 mg の 1 日 2 回 5 日間の反復経口投与とした．プラセボ群では，20 歳以上 65 歳未満の被験者に 1 日 2 回 5 日間の反復経口投与とし，12 歳以上 20 歳未満の被験者に単回経口投与とした．治験期間は 22 日間とし，14 日間の有効性評価，22 日間の安全性評価を実施した．

図 2.7.3.1-4　成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) のスケジュールの概要



OpV = optional Visit.

2.7.3.1.4 対象集団

T0833 試験及び T0822 試験の主な選択・除外基準を以下に示す．各試験の選択基準及び除外基準の詳細は 2.7.6 項に示す．

2.7.3.1.4.1 選択基準

治験参加の同意を代諾者から文書で取得できる患者のうち，表 2.7.3.1-4 に示す主な選択基準の下，A 型及び/又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象に臨床試験を実施した．

インフルエンザウイルス感染の有無は，インフルエンザ迅速診断 [rapid influenza diagnostic test (RIDT)] 結果，発熱，インフルエンザ症状の有無により評価した．

表 2.7.3.1-4　主な選択基準

選択基準	T0833 試験	T0822 試験
年齢/性別		
• 同意取得時の年齢が 12 歳未満の男性又は女性患者.	X	
• 同意取得時の年齢が 6 ヵ月以上 12 歳未満の男性又は女性患者.		X
体重		
• 体重 20 kg 未満．1 歳未満の患者では出生時の体重が 2500 g 以上.	X	
• 体重 5 kg 以上．1 歳未満の患者では出生時の体重が 2500 g 以上.		X
診断-ウイルス定性		
• インフルエンザ迅速診断 (RIDT) が陽性.	X	X
診断-発熱		
• 投与前検査時点で 38°C 以上の発熱 (腋窩温) がある.	X	X
診断-インフルエンザ症状		
• 7 歳以上の患者では，インフルエンザウイルス感染症による以下の呼吸器症状のうち，中程度以上の症状を 1 項目以上有する. – 呼吸器症状：咳，鼻水/鼻づまり		X
発症までの時間		
• 発症から 48 時間までの患者 (登録時)．ただし，発症の定義は以下のとおりとする. – 37.5°C を超える発熱を最初に確認した時点	X	X

2.7.3.1.4.2 除外基準

T0833 試験及び T0822 試験で設定した除外基準のうち，主な基準を表 2.7.3.1-5 に示す.

表 2.7.3.1-5　主な除外基準

除外基準	T0833 試験	T0822 試験
重症度		
• インフルエンザウイルス感染症が重症であり，入院治療が必要と判断された患者	X	X
患者背景		
• ハイリスク因子*を有する患者 [主なハイリスク因子] – 気管支喘息を含む慢性呼吸器疾患を有する患者 – 神経疾患及び神経発達障害を有する患者 – 心疾患を有する患者 (高血圧症のみの患者は除く) – 肝疾患，腎疾患，血液疾患，又は内分泌疾患を有する患者 – 代謝異常を有する患者 – 免疫抑制状態にある患者 * Centers for Disease Control and Prevention (CDC) によるハイリスク患者の定義参考．http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm	X	X
• 全身性抗菌薬治療及び/又は抗ウイルス治療が必要と判断される感染症を合併している患者	X	X
• 意識障害，異常行動・言動もしくは痙攣を発症している又は脳炎・脳症を合併している患者	X	X
• 過去 2 年以内に脳炎・脳症，てんかん又はインフルエンザウイルス感染症に随伴する異常行動・言動の既往がある患者	X	X

2.7.3.1.5 評価項目

T0833 試験及び T0822 試験の主な有効性評価項目を表 2.7.3.1-6 に，各評価項目の評価方法を表 2.7.3.1-7 に示す.

表 2.7.3.1-6　主な有効性評価項目の一覧

有効性評価項目	T0833 試験	T0822 試験
インフルエンザ症状		
インフルエンザ罹病期間 (インフルエンザ 2 症状 [a]+発熱)	◎	◎
体温		
平熱に回復するまでの時間	○	○
平熱に回復した患者の割合	○	○
ウイルス学的検査		
ウイルス力価の変化量	○	○
ウイルス RNA 量の変化量	○	○
ウイルス力価陽性患者の割合	○	○
ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間	○	○
QOL		
日常生活が出来るようになるまでの時間	○	○

◎：主要評価項目，○：副次評価項目.
a　咳，鼻水/鼻づまり

表 2.7.3.1-7　主な有効性評価項目の評価方法

有効性評価項目	評価方法
インフルエンザ症状	【T0833 試験】 インフルエンザ 2 症状 (咳，鼻水/鼻づまり) について，4 段階 (0：なし，1：軽度，2：中程度，3：重度) で保護者が評価した. 【T0822 試験】 7 歳未満の患者，及び患者本人による評価が困難な 7 歳以上の患者の場合，インフルエンザ 2 症状 (咳，鼻水/鼻づまり) について，4 段階 (0：なし，1：軽症，2：中程度，3：重症) で患者の保護者が評価した. 7 歳以上の患者については，患者本人による評価が可能と治験責任 (分担) 医師が判断した場合，インフルエンザ 7 症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻水/鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) について，4 段階 (0：なし，1：軽症，2：中程度，3：重症) で患者本人が評価した. いずれの試験でも，Day 1～Day 9 では 1 日 2 回 (朝，夕)，Day 10～Day 14 では 1 日 1 回 (夕) 評価した.
体温	【T0833 試験，T0822 試験】 電子体温計を使用して腋窩温を患者本人又は保護者が測定した．Day 1～Day 3 では 1 日 4 回 (朝，昼，夕，就寝前)，Day 4～Day 14 では 1 日 2 回 (朝，夕) 測定した.
ウイルス学的検査	【T0833 試験，T0822 試験】 鼻咽頭又は咽頭ぬぐい液を採取し，型及び亜型分類，ウイルス力価及びウイルス RNA 量を測定した.
QOL	【T0833 試験，T0822 試験】 日常生活を行う能力について，0 (日常生活の活動がまったくできない) から 10 (いつも通り日常生活を行うことができる) で，患者本人又は保護者が評価した.

2.7.3.1.5.1 主要評価項目

T0833 試験及び T0822 試験では，有効性の主要評価項目は，治験薬投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間をインフルエンザ罹病期間とした．インフルエンザ症状の消失は，「咳」と「鼻づまり (鼻水を含む) 」がともに「0：なし」又は「1：軽症」並びに体温 (腋窩温) が 37.5°C 未満になった状態が 21.5 時間 (24 時間の 90%) 持続していることとした．インフルエンザ症状が消失するまでの時間は，インフルエンザの全体的な症状の発現状況・持続状況を反映する評価項目であり，既承認の抗インフルエンザウイルス薬の有効性評価で汎用されていることから，主要評価項目として妥当と考えた.

2.7.3.1.5.2 副次評価項目

治験薬投与時の臨床的改善を包括的に評価するため，平熱に回復するまでの時間，平熱に回復した患者の割合, ウイルス力価陽性患者の割合, ウイルス力価及びウイルス RNA 量の変化量, 並びに日常生活が出来るようになるまでの時間等を副次評価項目とした．これらの評価項目による包括的評価は, バロキサビル マルボキシル及び抗インフルエンザウイルス薬の既承認の用法用量に係る臨床試験成績を比較検討する上で有用と考えた.

2.7.3.1.6 統計手法

2.7.3.1.6.1 解析対象集団

T0833 試験及び T0822 試験において，有効性の主要解析対象集団は intention-to-treat infected

(ITTI) とし，治験薬が投与され，GCP を遵守し，インフルエンザウイルス感染が確認された患者からなる集団と定義した．インフルエンザウイルス感染の有無は，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法の検査結果に基づき確認した．治験実施計画書に適合した対象集団 [per protocol set (PPS)] は，ITTI 集団から不適格例，治験方法違反例，経過観察不充足例を除外した集団と定義し，主要評価項目の感度分析に用いた．

2.7.3.1.6.2 統計解析手法

(1) 主要評価項目の解析

2.7.3.1.5.1 項に示すとおり，T0833 試験及び T0822 試験の評価試験，並びに T0821 試験及び T0831 試験の参考試験において，有効性の主要評価項目はインフルエンザ罹病期間とした．

T0833 試験及び T0822 試験では，主要解析としてインフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線を描き，インフルエンザ罹病期間の中央値とその 95%信頼区間 (CI) を算出した．感度解析として，PPS でも同様の解析を実施した．

(2) 副次評価項目の解析

T0833 試験及び T0822 試験の主な副次評価項目について，各評価項目の解析手法を表 2.7.3.1-8 に示す．

表 2.7.3.1-8　主な有効性副次評価項目の解析手法

有効性評価項目	解析手法
平熱に回復するまでの時間	平熱に回復するまでの時間に対して，主要評価項目の主要解析 (PPS 集団での解析を除く) と同様の解析を実施した．
平熱に回復した患者の割合	解析対象の全例並びに T0833 試験では各体重群及び T0822 試験では各年齢コホートを対象に，時点ごとの平熱に回復した被験者の割合を算出し，その 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で算出した．
ウイルス力価及びウイルス RNA 量の変化量	投与前のウイルス力価陽性の症例，RT-PCR 陽性であった症例のそれぞれを対象に，解析対象の全例並びに T0833 試験では各体重群及び T0822 試験では各年齢コホートについて，各時点のウイルス力価及びウイルス RNA 量のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した．併せて，型/亜型別に同様の解析を実施した．
ウイルス力価陽性患者の割合	投与前のウイルス力価陽性であった症例を対象に，解析対象の全例並びに T0833 試験では各体重群及び T0822 試験では各年齢コホートについて，各時点のウイルス力価陽性率を算出し，その 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で算出した．併せて，型/亜型別に同様の解析を実施した．
ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間	投与前のウイルス力価陽性の症例を対象に，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間に対して，主要評価項目の主要解析 (PPS 集団での解析を除く) と同様の解析を実施した．
日常生活が出来るようになるまでの時間	日常生活ができるようになるまでの時間に対して，主要評価項目の主要解析 (PPS 集団での解析を除く) と同様の解析を実施した．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

評価試験の試験結果を以下に要約した.

2.7.3.2.1 顆粒剤第 3 相臨床試験 (T0833 試験)

(1) インフルエンザ症状

インフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.2-1 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-1 に，型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.2-2 に示す.

ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値) は，45.3 時間 (95%CI: 28.5, 64.1) であり，10 kg 未満の部分集団では 42.2 時間 (95%CI: 13.8, 115.9)，10 kg 以上 20 kg 未満の部分集団では 45.3 時間 (95%CI: 26.8, 68.4) であった.

また，型/亜型別では A/H1N1pdm 型で 58.9 時間，A/H3N2 型で 26.8 時間，B 型で 41.7 時間であった.

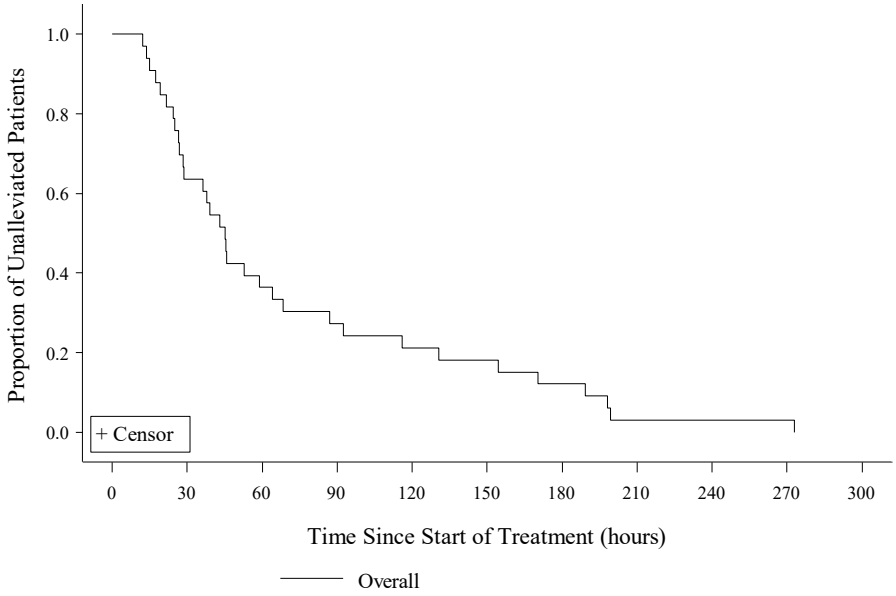
表 2.7.3.2-1 インフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，ITTI)

	10 kg 未満	10 kg 以上 20 kg 未満	全例
インフルエンザ罹病期間			
例数	12	21	33
中央値 (時間)	42.2	45.3	45.3
95%信頼区間 (時間)	13.8, 115.9	26.8, 68.4	28.5, 64.1

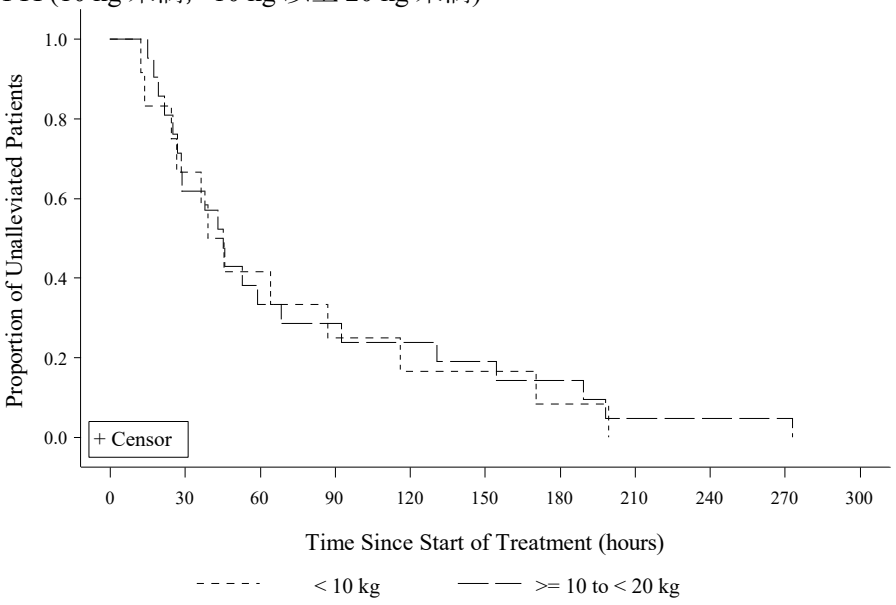
インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1

図 2.7.3.2-1　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (T0833 試験，ITTI)

ITTI



ITTI (10 kg 未満，10 kg 以上 20 kg 未満)



出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.1.1，Figure 14.2.1.2

表 2.7.3.2-2　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，ITTI)

型/亜型		10 kg 未満	10 kg 以上 20 kg 未満	全例
インフルエンザ罹病期間				
A/H1N1pdm	例数	3	8	11
	中央値 (時間)	64.1	52.3	58.9
	95%信頼区間 (時間)	36.3, 170.2	14.9, 154.3	17.5, 154.3
A/H3N2	例数	4	5	9
	中央値 (時間)	31.7	26.8	26.8
	95%信頼区間 (時間)	12.3, 199.3	21.7, 272.8	12.3, 199.3
B	例数	5	7	12
	中央値 (時間)	45.5	37.8	41.7
	95%信頼区間 (時間)	13.8, 115.9	19.3, 68.4	19.3, 86.9

インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.2

(2)　体温

平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間を表 2.7.3.2-3 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-2 に示す．また，平熱に回復した患者の割合を表 2.7.3.2-4 に示す.

平熱に回復するまでの時間 (中央値) は，34.0 時間であり，10 kg 未満の部分集団では 38.3 時間，10 kg 以上 20 kg 未満の部分集団では 32.7 時間であった.

平熱に回復した患者の割合は, 投与後 24 時間で 42.4%であり, 10 kg 未満の部分集団では 41.7%, 10 kg 以上 20 kg 未満の部分集団では 42.9%であった．また，投与後 48 時間では 93.9%であり，10 kg 未満の部分集団では 91.7%，10 kg 以上 20 kg 未満の部分集団では 95.2%であった.

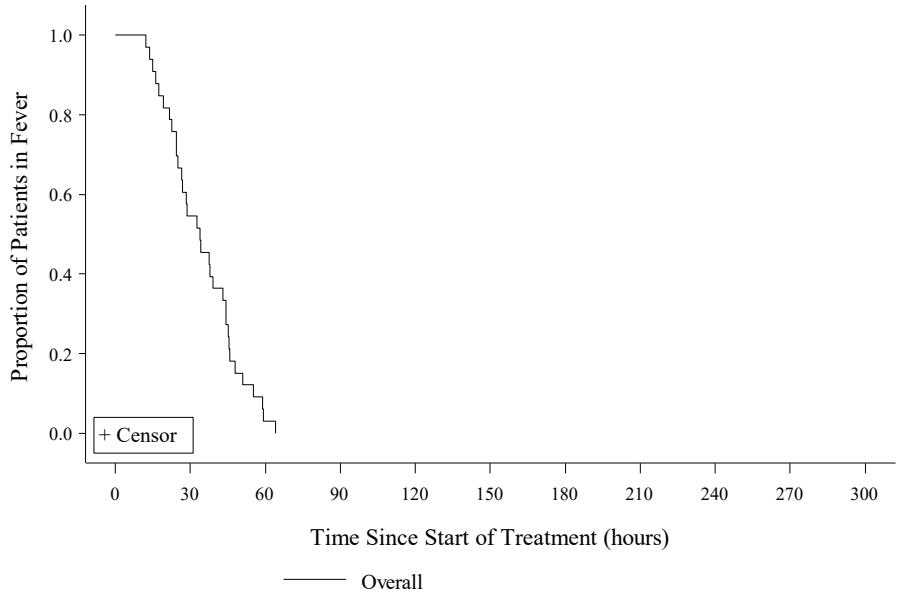
表 2.7.3.2-3　平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間 (T0833 試験，ITTI)

	10 kg 未満	10 kg 以上 20 kg 未満	全体
平熱に回復するまでの時間			
例数	12	21	33
中央値 (時間)	38.3	32.7	34.0
95%信頼区間 (時間)	13.8, 51.0	24.3, 43.1	25.0, 43.1

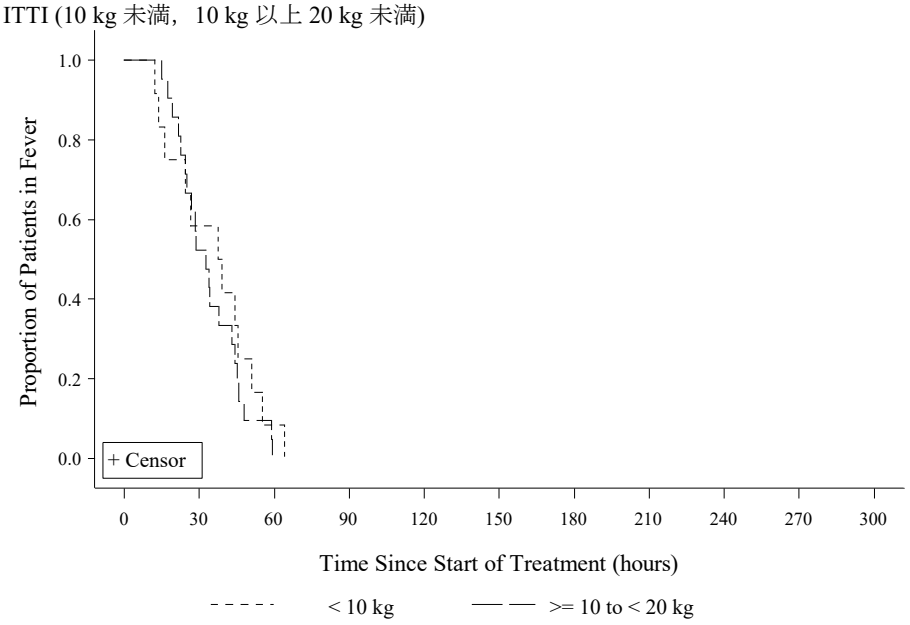
平熱に回復するまでの時間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までに平熱に回復しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.5.1

図 2.7.3.2-2　平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (T0833 試験，ITTI)

ITTI



ITTI (10 kg 未満，10 kg 以上 20 kg 未満)



出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.5.1，Figure 14.2.5.2

表 2.7.3.2-4　平熱 (37.5°C 未満) に回復した患者の割合 (T0833 試験，ITTI)

観測時点		10 kg 未満 N=12	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21	全体 N=33
12 hours	割合	33.3% (4/12)	14.3% (3/21)	21.2% (7/33)
	95%信頼区間	9.9, 65.1	3.0, 36.3	9.0, 38.9
24 hours	割合	41.7% (5/12)	42.9% (9/21)	42.4% (14/33)
	95%信頼区間	15.2, 72.3	21.8, 66.0	25.5, 60.8
36 hours	割合	72.7% (8/11)	66.7% (14/21)	68.8% (22/32)
	95%信頼区間	39.0, 94.0	43.0, 85.4	50.0, 83.9
48 hours	割合	91.7% (11/12)	95.2% (20/21)	93.9% (31/33)
	95%信頼区間	61.5, 99.8	76.2, 99.9	79.8, 99.3

観測時点		10 kg 未満 N=12	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21	全体 N=33
72 hours	割合	100.0% (11/11)	100.0% (21/21)	100.0% (32/32)
	95%信頼区間	71.5, 100.0	83.9, 100.0	89.1, 100.0
96 hours	割合	72.7% (8/11)	85.7% (18/21)	81.3% (26/32)
	95%信頼区間	39.0, 94.0	63.7, 97.0	63.6, 92.8
120 hours	割合	83.3% (10/12)	100.0% (20/20)	93.8% (30/32)
	95%信頼区間	51.6, 97.9	83.2, 100.0	79.2, 99.2
144 hours	割合	100.0% (12/12)	94.4% (17/18)	96.7% (29/30)
	95%信頼区間	73.5, 100.0	72.7, 99.9	82.8, 99.9
168 hours	割合	100.0% (11/11)	94.7% (18/19)	96.7% (29/30)
	95%信頼区間	71.5, 100.0	74.0, 99.9	82.8, 99.9
192 hours	割合	100.0% (11/11)	100.0% (20/20)	100.0% (31/31)
	95%信頼区間	71.5, 100.0	83.2, 100.0	88.8, 100.0
216 hours	割合	90.9% (10/11)	100.0% (19/19)	96.7% (29/30)
	95%信頼区間	58.7, 99.8	82.4, 100.0	82.8, 99.9

出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.5.2

(3)　ウイルス学的検査

ウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) を表 2.7.3.2-5 に，ウイルス RNA 量の変化量を表 2.7.3.2-6 に，ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.3.2-7 に，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.3.2-8 に示す．なお，型/亜型別の結果は，2.7.6.4.2.3 項に示す．

ウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は，Day 2 では−4.62，Day 3 では−5.19 と減少を示し，Day 4 では−3.05 と増加が認められたものの，Day 9 では−5.04 に減少した．Day 2 における 10 kg 未満の部分集団では−5.06，10 kg 以上 20 kg 未満の部分集団では−4.38 であった．型/亜型別では，Day 2 において，A/H1N1pdm 型で−4.87，A/H3N2 で−5.18，B 型で−4.30 であり，A/H3N2 型の Day 6 で−3.47，B 型の Day 4 で−1.61 に増加が認められたものの，Day 9 では全ての型/亜型において 5 log_{10}[$TCID_{50}$/mL] 以上の減少を示した．

ウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [virus particles/mL]) は，Day 2 では−1.61，Day 3 では−2.41 と減少を示し，Day 4 では−1.47 と増加が認められたものの，Day 9 では−3.53 に減少した．Day 2 における 10 kg 未満の部分集団では−1.52, 10 kg 以上 20 kg 未満の部分集団では−1.66 であった．型/亜型別では，Day 2 において，A/H1N1pdm 型で−1.78，A/H3N2 型で−2.11，B 型で−1.12 であり，B 型の Day 4 で−0.73 に増加が認められたものの，Day 9 では全ての型/亜型において 3 log_{10} [virus particles/mL] の減少を示した．

ウイルス力価陽性患者の割合は，Day 2 では 59.4%であり，Day 4 では 70.0%及び Day 6 では 65.6%であったが, Day 9 では 6.3%まで減少した. Day 2 における 10 kg 未満の部分集団では 72.7%, 10 kg 以上 20 kg 未満の部分集団では 52.4%であった．型/亜型別では，A/H1N1pdm 型の Day 2 で 50.0%，Day 9 で 10.0%，A/H3N2 型の Day 2 で 33.3%，Day 6 で 88.9%，Day 9 で 11.1%，B 型の Day 2 で 91.7%，Day 9 で 0.0%であった．

ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，48.0 時間であり，10 kg 未満及び 10 kg 以上 20 kg 未満のいずれの部分集団でも 48.0 時間であった．型/亜型別では，A/H1N1pdm 型で 36.0 時間，A/H3N2 型で 24.0 時間，B 型で 192.0 時間であった (5.3.5.2-01 Table14.2.4.1.2～Table 14.2.4.1.4 参照).

表 2.7.3.2-5 ウイルス力価の変化量 (T0833 試験，ITTI)

観測時点		10 kg 未満 N=11	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21	全体 N=32
Day 2	例数	11	21	32
	平均	-5.06	-4.38	-4.62
	標準偏差	1.40	1.70	1.61
Day 3	例数	6	11	17
	平均	-5.28	-5.15	-5.19
	標準偏差	1.60	1.64	1.58
Day 4	例数	8	12	20
	平均	-2.29	-3.56	-3.05
	標準偏差	2.35	2.38	2.39
Day 6	例数	11	21	32
	平均	-4.49	-3.65	-3.94
	標準偏差	1.78	2.24	2.11
Day 9	例数	11	21	32
	平均	-5.58	-4.76	-5.04
	標準偏差	1.35	1.74	1.64

単位: $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL].
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前にウイルス力価が陽性であった集団を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.1.1

表 2.7.3.2-6 ウイルス RNA 量の変化量 (T0833 試験，ITTI)

観測時点		10 kg 未満 N=12	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21	全体 N=33
Day 2	例数	12	21	33
	平均	-1.52	-1.66	-1.61
	標準偏差	0.86	0.96	0.92
Day 3	例数	7	11	18
	平均	-2.20	-2.55	-2.41
	標準偏差	1.31	0.79	1.00
Day 4	例数	8	12	20
	平均	-0.92	-1.84	-1.47
	標準偏差	1.54	1.45	1.52
Day 6	例数	12	21	33
	平均	-2.01	-2.02	-2.01
	標準偏差	1.54	1.51	1.49
Day 9	例数	12	21	33
	平均	-3.73	-3.41	-3.53
	標準偏差	1.00	1.50	1.34

単位: $\log_{10}$ [virus particles/mL].
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前に RT-PCR が陽性であった患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.2.1

表 2.7.3.2-7　ウイルス力価陽性患者の割合 (T0833 試験，ITTI)

観測時点		10 kg 未満 N=11	10 kg 以上 20 kg 未満 N=21	全体 N=32
Day 2	割合	72.7% (8/11)	52.4% (11/21)	59.4% (19/32)
	95%信頼区間	39.0, 94.0	29.8, 74.3	40.6, 76.3
Day 3	割合	50.0% (3/6)	36.4% (4/11)	41.2% (7/17)
	95%信頼区間	11.8, 88.2	10.9, 69.2	18.4, 67.1
Day 4	割合	87.5% (7/8)	58.3% (7/12)	70.0% (14/20)
	95%信頼区間	47.3, 99.7	27.7, 84.8	45.7, 88.1
Day 6	割合	72.7% (8/11)	61.9% (13/21)	65.6% (21/32)
	95%信頼区間	39.0, 94.0	38.4, 81.9	46.8, 81.4
Day 9	割合	0.0% (0/11)	9.5% (2/21)	6.3% (2/32)
	95%信頼区間	0.0, 28.5	1.2, 30.4	0.8, 20.8

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.3.1

表 2.7.3.2-8　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (T0833 試験，ITTI)

	10 kg 未満	10 kg 以上 20 kg 未満	全体
ウイルス力価に基づく ウイルス排出停止までの時間			
例数	11	21	32
中央値 (時間)	48.0	48.0	48.0
95%信頼区間 (時間)	24.0, 168.0	24.0, 192.0	24.0, 144.0

投与前にウイルス力価が陽性，かつ，ウイルス排出が停止するまでの時間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までウイルス力価が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.4.1.1

(4)　ウイルス力価と症状及び発熱との関係性

Day 4 にウイルス力価の一時的な増加が認められたことから，ウイルス力価について詳細に検討した.

ウイルス力価のベースラインからの変化量は，全体では投与前と比べて Day 2 及び Day 3 では約−5 ($\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]) まで減少していたが，Day 4 には−3.05 まで増加し，Day 6 及び Day 9 で再び減少した．これを型/亜型別にみると，A/H1N1pdm 型では明確な増加はみられなかったが，A/H3N2 型では Day 6 に，B 型では Day 4 に増加のピークがみられた (2.7.6.4.2.3 項，図 2.7.3.2-3 参照).

次に，ウイルス力価の増加が認められた Day 4 以降 (投与から 72 時間相当) の時点において，ウイルス力価の増加がインフルエンザ症状及び体温 (発熱) に与える影響を評価した. 具体的には，ウイルス力価が連続する 2 時点で 0.6 ($\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL]) 以上増加した患者をウイルス力価増加ありと定義し，ウイルス力価増加の有無の集団別に，咳症状スコア (図 2.7.3.2-4 参照)，鼻づまり (鼻水を含む) 症状スコア (図 2.7.3.2-5 参照), 及び体温 (図 2.7.3.2-6 参照) の経時推移を型/亜型別に検討した.

咳症状スコア及び鼻づまり症状スコアに関しては，いずれの型/亜型においてもウイルス力価増加ありの集団で明らかな悪化傾向はなく，ウイルス力価増加の有無の集団間で大きな違いは

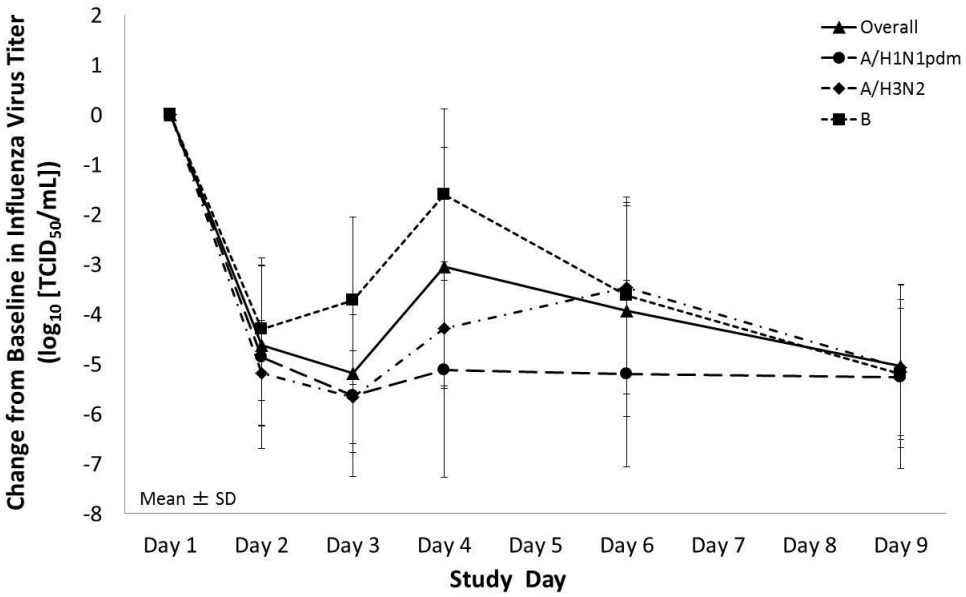
みられなかった．体温に関しては，ウイルス力価増加ありの集団のうち，A/H3N2 型では明らかな上昇はみられなかった．一方，B 型及び A/H1N1pdm 型では，投与から 96 時間 (Day 5 相当) で上昇傾向がみられたものの，A/H1N1pdm 型では例数が少なく (N=2)，評価は困難であった．

次に，ウイルス力価増加の有無別のインフルエンザ症状 (Day 4 以降に中等度以上の咳，鼻づまりのいずれかが 21.5 時間以上持続と定義，表 2.7.3.2-9 参照) 及び発熱 (Day 4 以降に 37.5℃が 12 時間以上持続と定義，表 2.7.3.2-10 参照) を評価した．その結果，ウイルス力価増加ありの集団ではいずれの型/亜型でも Day 4 以降にインフルエンザ症状及び発熱が発現する傾向は認められず，この傾向はウイルス力価増加なしの集団と同様であった．したがって，ウイルス力価が増加した集団は，増加しなかった集団と比較して，持続的なインフルエンザ症状及び発熱を示す可能性は低いと考えられた．

以上のことから，一部の患者で，Day 4 以降にウイルス力価の増加が認められ，このウイルス力価の増加が一時的な体温上昇に影響を与えている可能性が示唆されたものの，インフルエンザ症状及び発熱を持続させるほどの影響はないと考えられた．

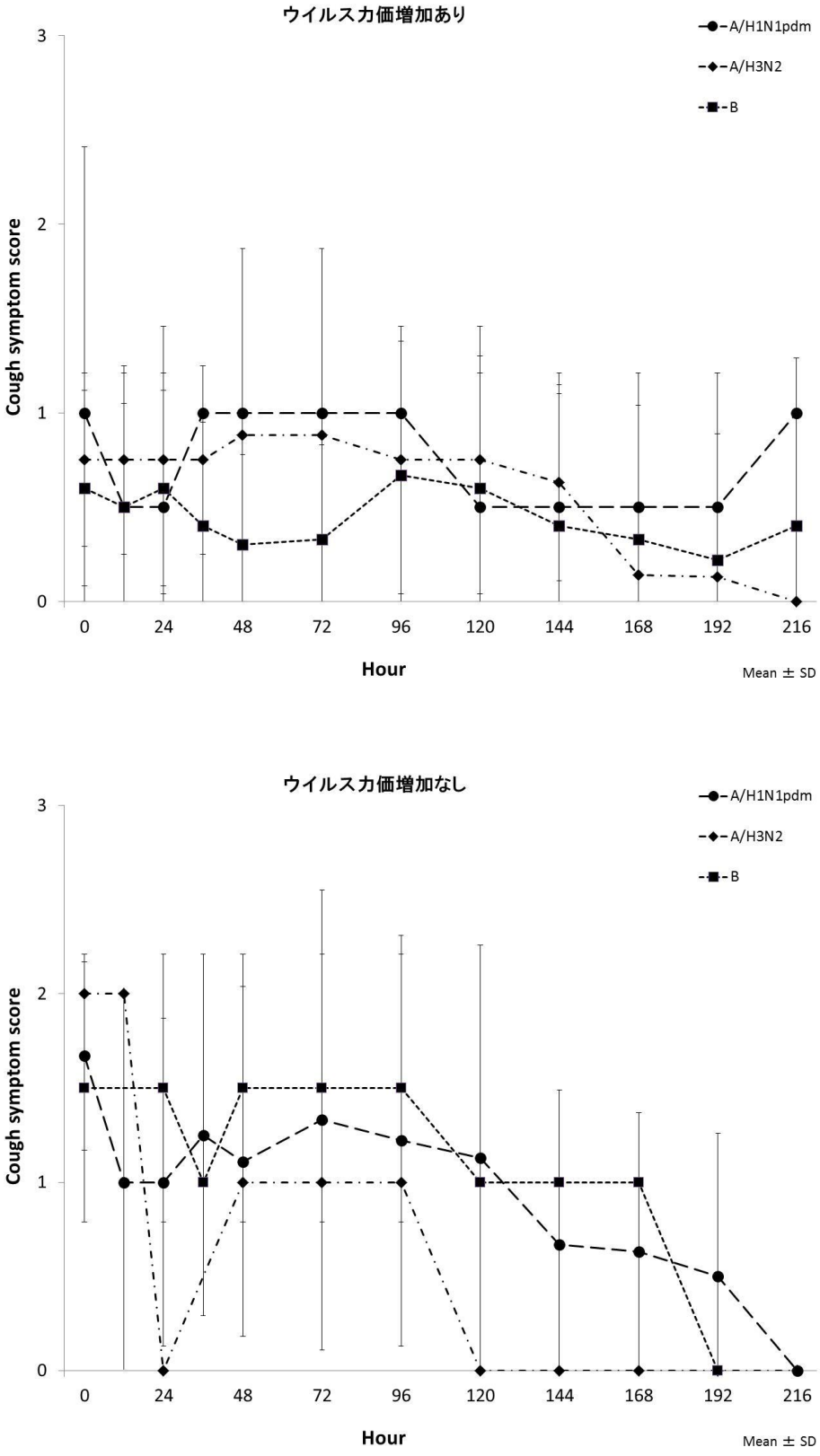
なお，B 型で Day 4 にウイルス力価の一時的な上昇が認められた患者では，特徴的なインフルエンザ症状や発熱の持続，再燃は認められなかったものの，一過性の体温上昇が確認されている．このような一過性の体温上昇は，他の抗インフルエンザ薬でも二峰性発熱として報告されており [1-3]，本剤のみの特徴的な変動ではないと考えられた．

図 2.7.3.2-3　型/亜型別のウイルス力価の変化量の推移 (T0833 試験)



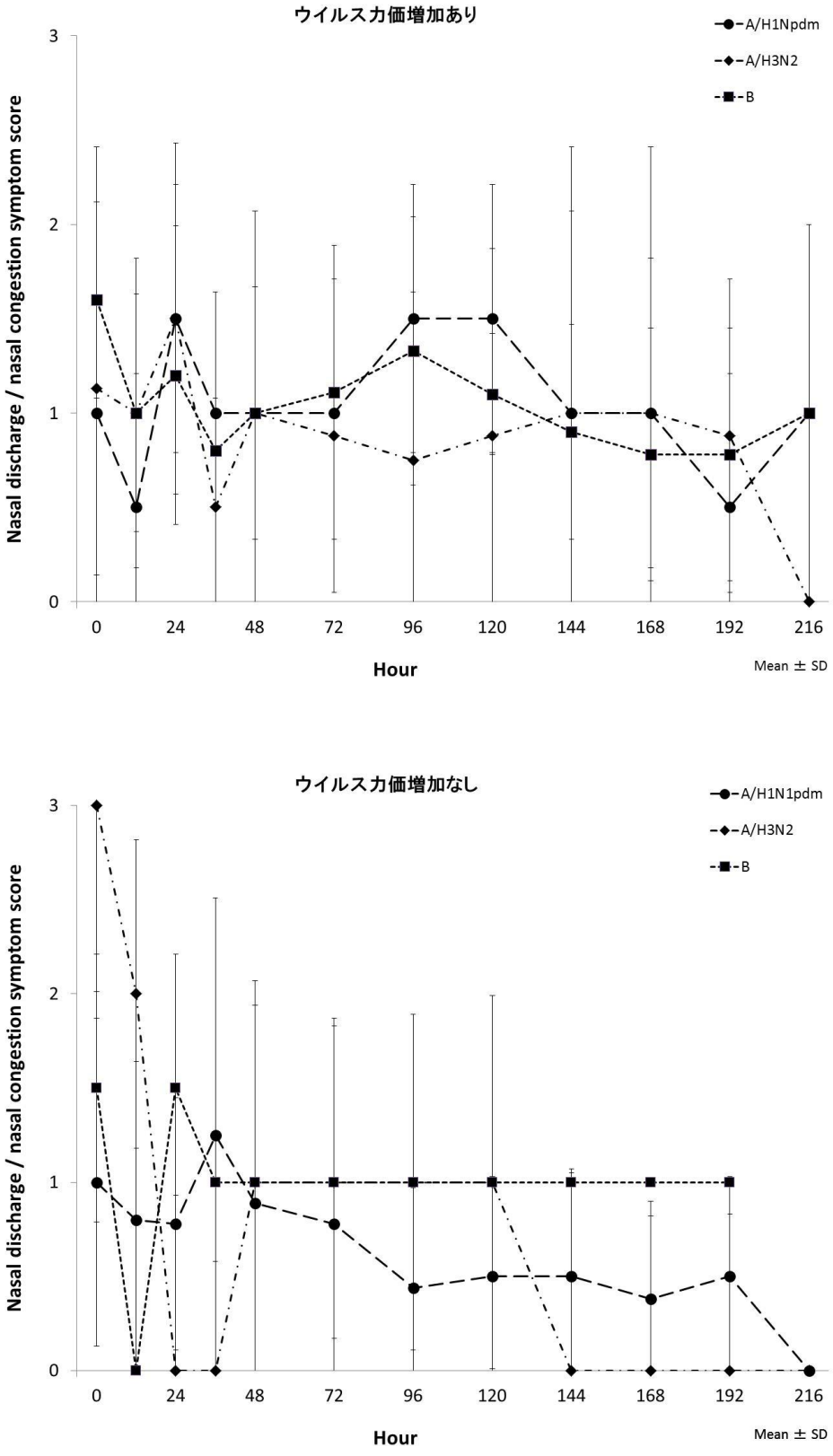
出典：5.3.5.2-01_Table14.2.2.1.1～Table14.2.2.1.4

図 2.7.3.2-4 型/亜型別の咳症状スコアの推移 (T0833 試験)



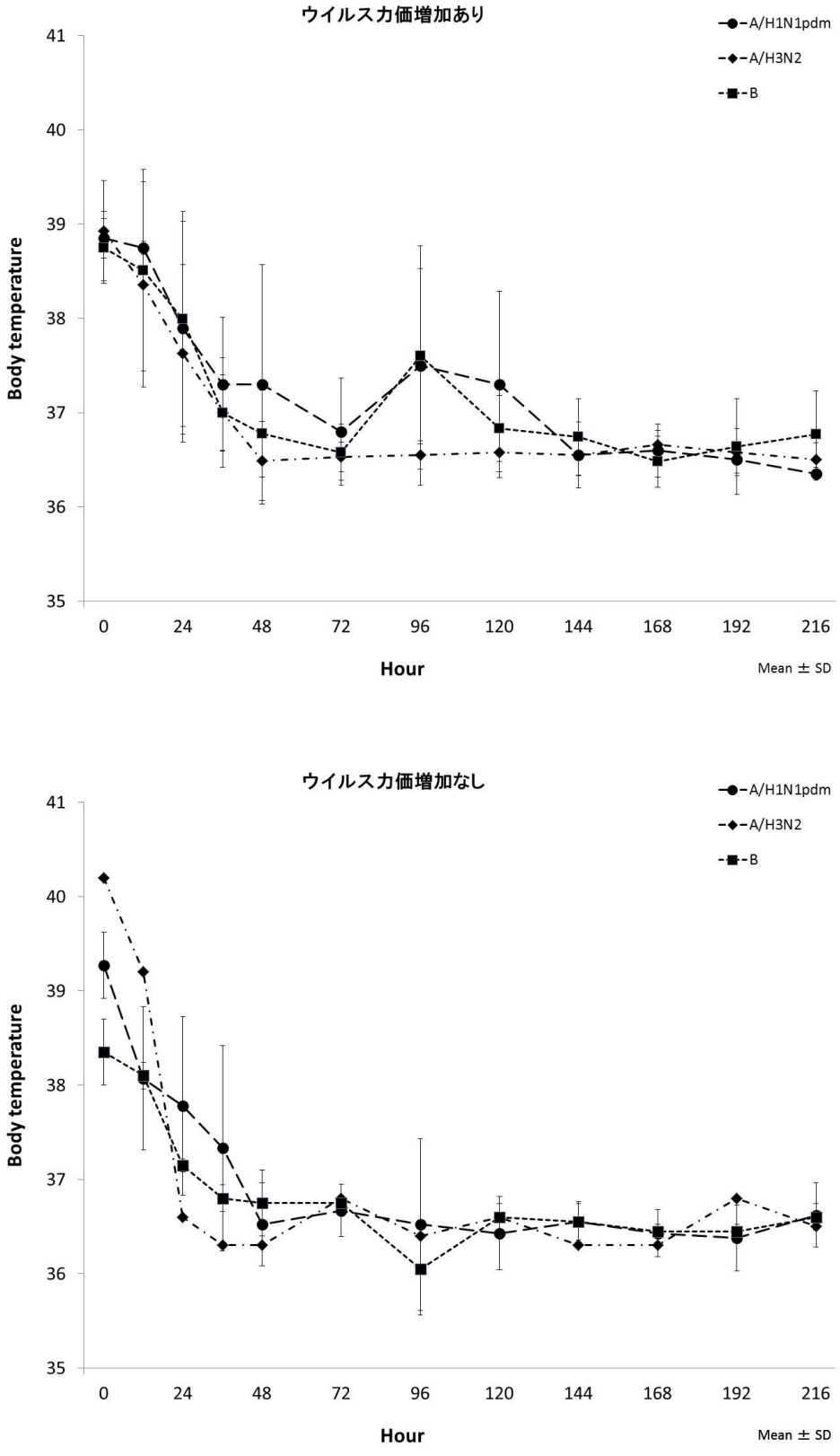
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-5)

図 2.7.3.2-5 型/亜型別の鼻づまり (鼻水を含む) 症状スコアの推移 (T0833 試験)



出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-6)

図 2.7.3.2-6　型/亜型別の体温の推移 (T0833 試験)



出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-4)

表 2.7.3.2-9　ウイルス力価上昇の有無別の Day 4 以降におけるインフルエンザ症状の有無 (T0833 試験)

型/亜型			ウイルス力価上昇 [a] あり	ウイルス力価上昇 [a] なし
A/H1N1	例数		2	9
	インフルエンザ症状 [b]	あり	1 (50.0%)	4 (44.4%)
		なし	1 (50.0%)	5 (55.6%)
A/H3N2	例数		8	1
	インフルエンザ症状 [b]	あり	3 (37.5%)	0
		なし	5 (62.5%)	1 (100.0%)
B	例数		10	2
	インフルエンザ症状 [b]	あり	3 (30.0%)	1 (50.0%)
		なし	7 (70.0%)	1 (50.0%)

例数 (%)
ITTI 集団で且つ Day 4 以降にインフルエンザ症状が評価された患者を対象とした.
a　連続した 2 時点でウイルス力価が 0.6 (log_{10}[$TCID_{50}$/mL]) 以上増加をウイルス力価上昇と定義した.
b　Day 4 以降に中等度以上の「咳」又は「鼻づまり (鼻水を含む)」の症状が認められ，その症状が 21.5 時間以上持続.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-7)

表 2.7.3.2-10　ウイルス力価上昇の有無別の Day 4 以降における発熱の有無 (T0833 試験)

型/亜型			ウイルス力価上昇 [a] あり	ウイルス力価上昇 [a] なし
A/H1N1	例数		2	9
	発熱 [b]	あり	1 (50.0%)	0
		なし	1 (50.0%)	9 (100.0%)
A/H3N2	例数		8	1
	発熱 [b]	あり	0	0
		なし	8 (100.0%)	1 (100.0%)
B	例数		10	2
	発熱 [b]	あり	0	0
		なし	10 (100.0%)	2 (100.0%)

例数 (%)
ITTI 集団で且つ Day 4 以降に体温が評価された患者を対象とした.
a　連続した 2 時点でウイルス力価が 0.6 (log_{10}[$TCID_{50}$/mL]) 以上増加をウイルス力価上昇と定義した.
b　Day 4 以降に 37.5°C 以上の発熱が認められ，12 時間以上持続.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-8)

2.7.3.2.2 錠剤第 3 相臨床試験 (T0822 試験)

(1)　インフルエンザ症状

主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.2-11 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-7 に，型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.2-12 に示す.

ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値) は，44.6 時間 (95% CI: 38.9, 62.5) であり，2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 44.3 時間 (95% CI: 38.4, 61.0)，6 ヵ月以上 2 歳未満の部分集団では 139.4 時間 (95% CI は算出できず) であった.

また，型/亜型別では，A/H1N1pdm 型で 164.2 時間，A/H3N2 型で 45.2 時間，B 型で 44.7 時間であった.

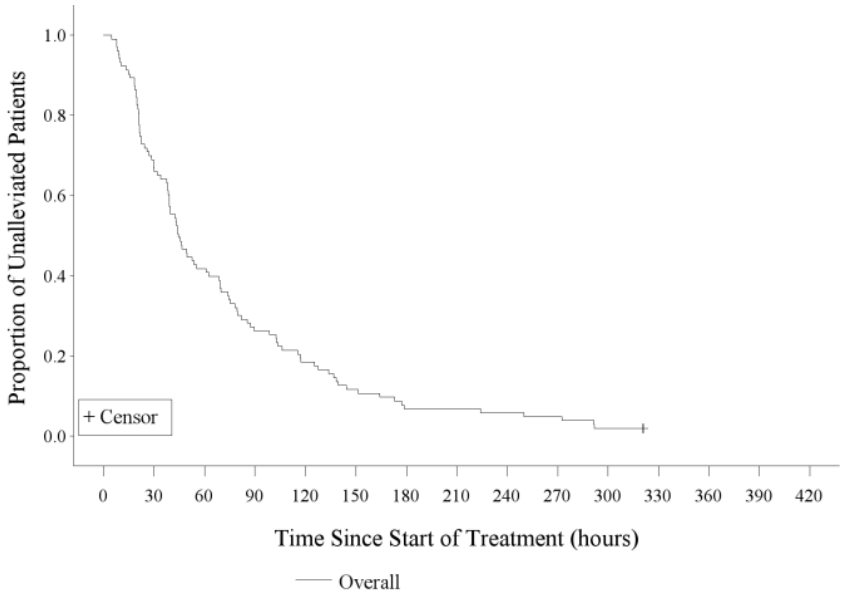
表 2.7.3.2-11　インフルエンザ罹病期間 (T0822 試験，ITTI)

	6 ヵ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	全体
インフルエンザ罹病期間			
例数	1	102	103
中央値 (時間)	139.4	44.3	44.6
95%信頼区間 (時間)	---	38.4, 61.0	38.9, 62.5

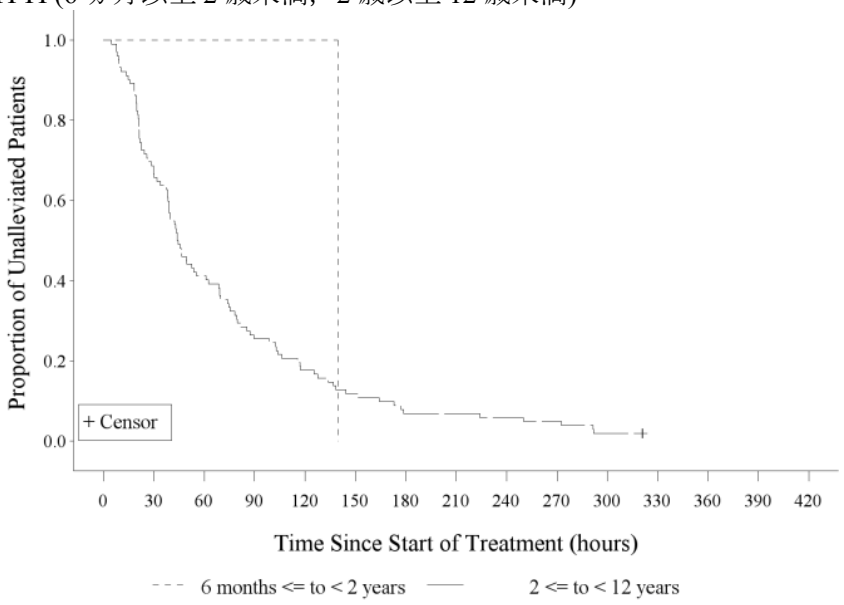
インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.1.1.1

図 2.7.3.2-7　インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (T0822 試験，ITTI)

ITTI



ITTI (6 ヵ月以上 2 歳未満，2 歳以上 12 歳未満)



出典：5.3.5.2-02_Figure 14.2.1.1, Figure 14.2.1.2

表 2.7.3.2-12　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (T0822 試験，ITTI)

型/亜型		6 ヵ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	全体
A/H1N1pdm	インフルエンザ罹病期間			
	例数	0	2	2
	中央値 (時間)	---	164.2	164.2
	95%信頼区間 (時間)	---	151.4, 177.1	151.4, 177.1
A/H3N2	インフルエンザ罹病期間			
	例数	0	86	86
	中央値 (時間)	---	45.2	45.2
	95%信頼区間 (時間)	---	38.2, 62.5	38.2, 62.5
B	インフルエンザ罹病期間			
	例数	1	7	8
	中央値 (時間)	139.4	43.8	44.7
	95%信頼区間 (時間)	---	18.3, 81.7	18.3, 133.8

インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.1.1.2

(2)　体温

平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間を表 2.7.3.2-13 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-8 に示す．また，平熱に回復した患者の割合を表 2.7.3.2-14 に示す.

平熱に回復するまでの時間 (中央値) は，21.4 時間であり，2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 21.3 時間，6 ヵ月以上 2 歳未満の部分集団では 31.8 時間であった.

平熱に回復した患者の割合は，投与後 24 時間で 67.0%であり，2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 67.6%，6 ヵ月以上 2 歳未満の部分集団では 0%であった．また，投与後 48 時間では 96.1%であり，2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 96.1%，6 ヵ月以上 2 歳未満の部分集団では 100%であった.

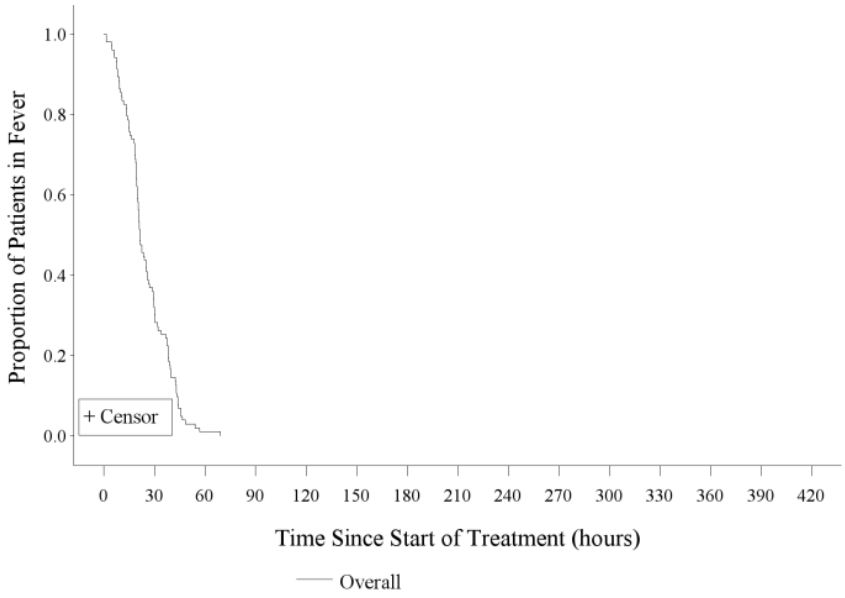
表 2.7.3.2-13　平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間 (T0822 試験，ITTI)

	6 ヵ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	全体
平熱に回復するまでの時間			
例数	1	102	103
中央値 (時間)	31.8	21.3	21.4
95%信頼区間 (時間)	---	19.7, 25.2	19.8, 25.8

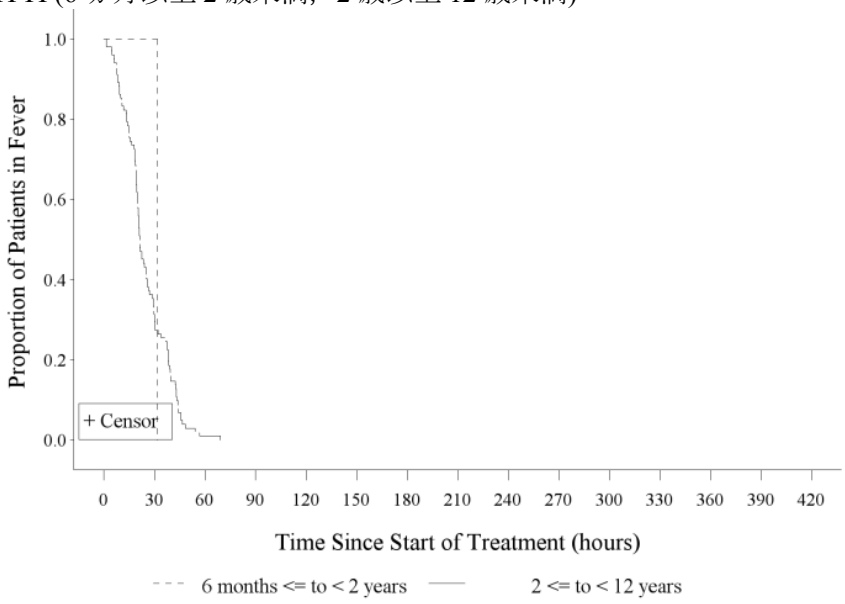
平熱に回復するまでの時間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までに平熱に回復しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.5.1

図 2.7.3.2-8　平熱 (37.5°C 未満) に回復するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (T0822 試験，ITTI)

ITTI



ITTI (6 ヵ月以上 2 歳未満，2 歳以上 12 歳未満)



出典：5.3.5.2-02_Figure 14.2.5.1, Figure 14.2.5.2

表 2.7.3.2-14　平熱 (37.5°C 未満) に回復した患者の割合 (T0822 試験，ITTI)

観測時点		6ヵ月以上2歳未満 N=1	2歳以上12歳未満 N=103	全体 N=104
12 hours	割合	0	31.7% (32/101)	31.4% (32/102)
	95%信頼区間	0.0, 97.5	22.8, 41.7	22.5, 41.3
24 hours	割合	0	67.6% (69/102)	67.0% (69/103)
	95%信頼区間	0.0, 97.5	57.7, 76.6	57.0, 75.9
36 hours	割合	100.0% (1/1)	84.8% (84/99)	85.0% (85/100)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	76.2, 91.3	76.5, 91.4

観測時点		6ヵ月以上2歳未満 N=1	2歳以上12歳未満 N=103	全体 N=104
48 hours	割合	100.0% (1/1)	96.1% (98/102)	96.1% (99/103)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	90.3, 98.9	90.4, 98.9
72 hours	割合	100.0% (1/1)	99.0% (98/99)	99.0% (99/100)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	94.5, 100.0	94.6, 100.0
96 hours	割合	100.0% (1/1)	99.0% (97/98)	99.0% (98/99)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	94.4, 100.0	94.5, 100.0
120 hours	割合	100.0% (1/1)	99.0% (95/96)	99.0% (96/97)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	94.3, 100.0	94.4, 100.0
144 hours	割合	100.0% (1/1)	100.0% (95/95)	100.0% (96/96)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	96.2, 100.0	96.2, 100.0
168 hours	割合	100.0% (1/1)	100.0% (91/91)	100.0% (92/92)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	96.0, 100.0	96.1, 100.0
192 hours	割合	100.0% (1/1)	100.0% (95/95)	100.0% (96/96)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	96.2, 100.0	96.2, 100.0
216 hours	割合	---	100.0% (92/92)	100.0% (92/92)
	95%信頼区間	---	96.1, 100.0	96.1, 100.0

出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.5.2

(3)　ウイルス学的検査

ウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) を表 2.7.3.2-15 に，ウイルス RNA 量の変化量を表 2.7.3.2-16 に，ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.3.2-17 に，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.3.2-18 に示す．なお，型/亜型別の結果は 2.7.6.5.2.3 項に示す．

ウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は，Day 2 で−4.20 であり，2 歳以上 12 歳未満の部分集団では−4.23，6 ヵ月以上 2 歳未満の部分集団では−1.00 であった．また，Day 3 では−4.60 であり，2 歳以上 12 歳未満の部分集団では−4.65，6 ヵ月以上 2 歳未満の部分集団では−2.10 であった．型/亜型別では，A/H3N2 型の Day 2 で−4.27，Day 3 で−4.79 であり，B 型の Day 2 で−2.66，Day 3 で−1.97 であった．

ウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [virus particles/mL]) は，Day 2 では−1.75 であり，2 歳以上 12 歳未満の部分集団では−1.78，6 ヵ月以上 2 歳未満の部分集団では 0.57 であった．また，Day 3 では−2.37 であり，2 歳以上 12 歳未満の部分集団では−2.39，6 ヵ月以上 2 歳未満の部分集団では−0.58 であった．型/亜型別では，A/H3N2 型の Day 2 で−1.89，Day 3 で−2.70 であり，B 型の Day 2 で−0.58，Day 3 で−0.53 であった．

ウイルス力価陽性患者の割合は，Day 2 で 29.7%であり，2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 29.0%，6 ヵ月以上 2 歳未満の部分集団では 100%であった．また，Day 3 では 21.3%であり，2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 20.0%，6 ヵ月以上 2 歳未満の部分集団では 100%であった．型/亜型別では，A/H3N2 型の Day 2 で 26.4%，Day 3 で 13.7%であり，B 型の Day 2 で 75.0%，Day 3 で 66.7%であった．

ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，24.0 時間であり，2 歳以上 12 歳未満の部分集団では 24.0 時間，6 ヵ月以上 2 歳未満の部分集団では 168.0 時間であった．型/亜型別では，A/H3N2 型で 24.0 時間，B 型で 96.0 時間であった．

表 2.7.3.2-15　ウイルス力価の変化量 (T0822 試験，ITTI)

観測時点		6ヵ月以上2歳未満 N=1	2歳以上12歳未満 N=100	全体 N=101
Day 2	例数	1	100	101
	平均	-1.00	-4.23	-4.20
	標準偏差	---	1.92	1.94
Day 3	例数	1	60	61
	平均	-2.10	-4.65	-4.60
	標準偏差	---	2.15	2.16
Day 4	例数	0	52	52
	平均	---	-4.00	-4.00
	標準偏差	---	1.92	1.92
Day 6	例数	1	100	101
	平均	-2.30	-4.20	-4.18
	標準偏差	---	1.94	1.94
Day 9	例数	1	100	101
	平均	-3.60	-4.44	-4.44
	標準偏差	---	1.98	1.97

単位: $\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL].
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前にウイルス力価が陽性であった集団を対象とした.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.2.3.1

表 2.7.3.2-16　ウイルス RNA 量の変化量 (T0822 試験，ITTI)

観測時点		6ヵ月以上2歳未満 N=1	2歳以上12歳未満 N=103	全体 N=104
Day 2	例数	1	103	104
	平均	0.57	-1.78	-1.75
	標準偏差	---	1.36	1.37
Day 3	例数	1	62	63
	平均	-0.58	-2.39	-2.37
	標準偏差	---	1.63	1.63
Day 4	例数	0	53	53
	平均	---	-2.67	-2.67
	標準偏差	---	1.50	1.50
Day 6	例数	1	103	104
	平均	-0.24	-3.14	-3.11
	標準偏差	---	1.56	1.58
Day 9	例数	1	103	104
	平均	-1.04	-3.68	-3.66
	標準偏差	---	1.49	1.51

単位: $\log_{10}$ [virus particles/mL].
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前に RT-PCR が陽性であった患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.2.4.1

表 2.7.3.2-17　ウイルス力価陽性患者の割合 (T0822 試験，ITTI)

観測時点		6ヵ月以上2歳未満 N=1	2歳以上12歳未満 N=100	全体 N=101
Day 2	割合	100.0% (1/1)	29.0% (29/100)	29.7% (30/101)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	20.4, 38.9	21.0, 39.6
Day 3	割合	100.0% (1/1)	20.0% (12/60)	21.3% (13/61)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	10.8, 32.3	11.9, 33.7
Day 4	割合	---	25.0% (13/52)	25.0% (13/52)
	95%信頼区間	---	14.0, 38.9	14.0, 38.9
Day 6	割合	100.0% (1/1)	20.0% (20/100)	20.8% (21/101)
	95%信頼区間	2.5, 100.0	12.7, 29.2	13.4, 30.0
Day 9	割合	0	7.0% (7/100)	6.9% (7/101)
	95%信頼区間	0.0, 97.5	2.9, 13.9	2.8, 13.8

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.2.1.1

表 2.7.3.2-18　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (T0822 試験，ITTI)

	6ヵ月以上2歳未満	2歳以上12歳未満	全体
ウイルス力価に基づく ウイルス排出停止までの時間			
例数	1	100	101
中央値 (時間)	168.0	24.0	24.0
95%信頼区間 (時間)	---	---	---[a]

投与前にウイルス力価が陽性，かつ，ウイルス排出が停止するまでの時間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までウイルス力価が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
a　全例の中央値の直前で Kaplan-Meier 推定値の 95%信頼区間の下限が 50%を上回っており，その直後で同様に 95%信頼区間の上限が 50%を下回っていたため，算出できず.
出典：5.3.5.2-02_Table 14.2.4.1.1

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

T0833 試験及び T0822 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す.

T0833 試験及び T0822 試験の有効性解析対象集団は，治験薬が投与され，かつ RT-PCR の結果に基づきインフルエンザ感染が確認された被験者からなる集団と定義した．治験に組入れられた被験者は T0833 試験 33 例，T0822 試験 108 例であり，このうち ITTI 集団は T0833 試験では 33 例，T0822 試験では 104 例であった.

なお，参考試験の被験者の内訳は表 2.7.3.7-5 に示す.

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳 (T0833 試験，T0822 試験，登録例)

	T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=108
ITTI	33 (100.0)	104 (96.3)
ITTI除外例	0	4 (3.7)
除外理由		
- RT-PCR陰性例	0	3
- 未投与例	0	1
PPS	28 (84.8)	95 (88.0)
PPS除外例	5 (15.2)	13 (12.0)
除外理由		
- RT-PCR陰性例	0	3
- 未投与例	0	1
- 不適格例	1	2
- 治療方法違反例	4	6
- 経過観察不十分例	0	1

例数 (%)
出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.2.1，5.3.5.2-02_Table 14.1.2.1

2.7.3.3.1.2 被験者の人口統計学的特性

T0833 試験及び T0822 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示す.

T0833 試験と T0822 試験は，対象年齢の上限は同じであったが，T0833 試験では体重を 20 kg 未満の患者に限定したため，年齢，身長，体重については，試験間で違いがみられた．また，T0833 試験では女性の割合が高かった．RT-PCR 法によるインフルエンザウイルス型は，T0833 試験では B 型が，T0822 試験では A/H3N2 型が多かった．投与前の体温，発症から治験薬投与までの時間, インフルエンザワクチン接種率は, T0833 試験と T0822 試験で大きな違いはなかった.

なお，参考試験の人口統計学的特性は表 2.7.3.7-6 に示す.

表 2.7.3.3-2　被験者の人口統計学的特性 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

	T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=104
年齢 (歳)		
例数	33	104
平均値	2.4	7.4
標準偏差	1.9	2.6
性別 [例数 (%)]		
男性	11 (33.3)	53 (51.0)
女性	22 (66.7)	51 (49.0)
身長 (cm)		
例数	33	104
平均値	88.50	124.00
標準偏差	17.16	17.30
体重 (kg)		
例数	33	104
平均値	12.13	25.51
標準偏差	3.92	8.83

	T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=104
BMI (kg/m^2)		
例数	33	104
平均値	15.32	16.12
標準偏差	1.74	2.21
人種 [例数 (%)]		
Asian	33 (100.0)	104 (100.0)
インフルエンザ2症状 [a] の合計スコアのベースライン値		
例数	33	104
平均値	2.4	3.2
標準偏差	1.3	1.0
体温のベースライン値 (°C)		
例数	33	104
平均値	38.98	38.78
標準偏差	0.51	0.60
発症から治験薬投与までの時間 [例数 (%)]		
12時間以下	11 (33.3)	47 (45.2)
12時間超24時間以下	18 (54.5)	41 (39.4)
24時間超36時間以下	3 (9.1)	14 (13.5)
36時間超48時間以下	1 (3.0)	2 (1.9)
RT-PCR法によるインフルエンザウイルス型 [n (%)]		
A/H1N1pdm型	11 (33.3)	2 (1.9)
A/H3N2型	9 (27.3)	87 (83.7)
B型	12 (36.4)	8 (7.7)
混合感染	0	4 (3.8)
その他	1 (3.0)	3 (2.9)
インフルエンザワクチン接種 [例数 (%)]		
あり	8 (24.2)	28 (26.9)
なし	25 (75.8)	76 (73.1)

a 咳，鼻水/鼻づまり

出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.3.1，5.3.5.2-02_Table 14.1.3.1

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 インフルエンザ罹病期間

インフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.3-3 に，型/亜型別のインフルエンザ罹病期間を表 2.7.3.3-4 に示す．なお，参考試験のインフルエンザ罹病期間は表 2.7.3.7-7 に示す．

インフルエンザ罹病期間 (中央値) (95%CI) は，T0833 試験では 45.3 時間 (28.5, 64.1)，T0822 試験では 44.6 時間 (38.9，62.5) であり，T0833 試験と T0822 試験では同程度であった．

型/亜型別のインフルエンザ罹病期間は，T0833 試験では A/H1N1pdm 型 58.9 時間 (17.5, 154.3)，A/H3N2 型 26.8 時間 (12.3，199.3)，B 型 41.7 時間 (19.3，86.9)，T0822 試験では A/H1N1pdm 型 164.2 時間 (151.4, 177.1), A/H3N2 型 45.2 時間 (38.2, 62.5), B 型 44.7 時間 (18.3, 133.8) であり，評価例数が少ない T0822 試験の A/H1N1pdm 型を除き ITTI 集団全体と同程度であった．

表 2.7.3.3-3　インフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

	T0833 試験	T0822 試験
インフルエンザ罹病期間		
例数	33	103
中央値 (時間)	45.3	44.6
95%信頼区間 (時間)	28.5, 64.1	38.9, 62.5

インフルエンザ罹病期間を投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間と定義した．症状の消失は，呼吸器 2 症状及び体温で評価した．
インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象に解析を実施した．
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.1.1.1

表 2.7.3.3-4　型/亜型別のインフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

		T0833 試験	T0822 試験
インフルエンザ罹病期間			
A/H1N1pdm	例数	11	2
	中央値 (時間)	58.9	164.2
	95%信頼区間 (時間)	17.5, 154.3	151.4, 177.1
A/H3N2	例数	9	86
	中央値 (時間)	26.8	45.2
	95%信頼区間 (時間)	12.3, 199.3	38.2, 62.5
B	例数	12	8
	中央値 (時間)	41.7	44.7
	95%信頼区間 (時間)	19.3, 86.9	18.3, 133.8

インフルエンザ罹病期間を投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間と定義した．症状の消失は，呼吸器 2 症状及び体温で評価した．
インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした．
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.2，5.3.5.2-02_Table 14.2.1.1.2

2.7.3.3.2.2 体　温

平熱に回復するまでの時間を表 2.7.3.3-5 に，平熱に回復した患者の割合を表 2.7.3.3-6 に示す．なお，参考試験の平熱に回復するまでの時間は表 2.7.3.7-8 に示す．

平熱に回復するまでの時間 (中央値) は，T0833 試験では 34.0 時間，T0822 試験では 21.4 時間であり，T0822 試験は T0833 試験より短かった．

平熱に回復した患者の割合は，36 時間までは T0822 試験は T0833 試験より高かったが，48 時間以降では T0833 試験と T0822 試験では同程度であった．

表 2.7.3.3-5　平熱に回復するまでの時間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

	T0833 試験	T0822 試験
平熱に回復するまでの時間		
例数	33	103
中央値 (時間)	34.0	21.4
95%信頼区間 (時間)	25.0, 43.1	19.8, 25.8

平熱は，37.5°C 未満と定義した．
平熱に戻るまでの時間が欠測ではない患者を対象とした．
最終評価時点までに平熱に回復しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.5.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.5.1

表 2.7.3.3-6　平熱に回復した患者の割合 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

観測時点		T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=104
12 hours	割合	21.2% (7/33)	31.4% (32/102)
	95%信頼区間	9.0, 38.9	22.5, 41.3
24 hours	割合	42.4% (14/33)	67.0% (69/103)
	95%信頼区間	25.5, 60.8	57.0, 75.9
36 hours	割合	68.8% (22/32)	85.0% (85/100)
	95%信頼区間	50.0, 83.9	76.5, 91.4
48 hours	割合	93.9% (31/33)	96.1% (99/103)
	95%信頼区間	79.8, 99.3	90.4, 98.9
72 hours	割合	100.0% (32/32)	99.0% (99/100)
	95%信頼区間	89.1, 100.0	94.6, 100.0
96 hours	割合	81.3% (26/32)	99.0% (98/99)
	95%信頼区間	63.6, 92.8	94.5, 100.0
120 hours	割合	93.8% (30/32)	99.0% (96/97)
	95%信頼区間	79.2, 99.2	94.4, 100.0
144 hours	割合	96.7% (29/30)	100.0% (96/96)
	95%信頼区間	82.8, 99.9	96.2, 100.0
168 hours	割合	96.7% (29/30)	100.0% (92/92)
	95%信頼区間	82.8, 99.9	96.1, 100.0
192 hours	割合	100.0% (31/31)	100.0% (96/96)
	95%信頼区間	88.8, 100.0	96.2, 100.0
216 hours	割合	96.7% (29/30)	100.0% (92/92)
	95%信頼区間	82.8, 99.9	96.1, 100.0

平熱は，37.5°C 未満と定義した．
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.5.2，5.3.5.2-02_Table 14.2.5.2

2.7.3.3.2.3 ウイルス学的検査

ウイルス力価の変化量を表 2.7.3.3-7 に，ウイルス RNA 量の変化量を表 2.7.3.3-8 に，ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.3.3-9 に，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.3.3-10 に，型/亜型別の結果は，2.7.6.4.2.3 項及び 2.7.6.5.2.3 項に示す．なお，参考試験のウイルス力価の変化量を表 2.7.3.7-9 に，ウイルス RNA 量の変化量を表 2.7.3.7-10 に，ウイルス力価陽性患者の割合を表 2.7.3.7-11 に，ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を表 2.7.3.7-12 に示す．

ウイルス力価の変化量 (log_{10} [$TCID_{50}$/mL]) は，T0833 試験では，投与翌日 (Day 2) には−4.62，Day 3 では−5.19 と減少を示し，Day 4 では−3.05 と増加が認められたものの，Day 9 では−5.04 に減少した．T0822 試験では，投与翌日 (Day 2) には−4.20 であり，以降大きく増加することなく，Day 9 では−4.44 に減少した．型/亜型別のウイルス力価の変化量は，T0833 試験，T0822 試験ともに，全ての型/亜型で Day 2 において減少していたが，T0833 試験では，A/H3N2 型の Day 6 (−3.47)，B 型の Day 4 (−1.61) で一時的な増加が認められた．

ウイルス RNA 量の変化量 (log_{10} [virus particles/mL])は，T0833 試験では，投与翌日 (Day 2) には−1.61，Day 3 では−2.41 と減少を示し，Day 4 では−1.47 と増加が認められたものの，Day 9 では−3.53 に減少した．T0822 試験では，投与翌日 (Day 2) には−1.75 であり，以降も減少し続け，Day 9 では−3.66 に減少した．型/亜型別のウイルス RNA 量の変化量は，T0833 試験，T0822 試験ともに，全ての型/亜型で Day 2 及び Day 3 において減少していたが，T0833 試験では，B 型の Day 4 で一時的な増加が認められた．

ウイルス力価陽性患者の割合は，T0833 試験では，投与翌日 (Day 2) では 59.4%であり，Day 4 で増加が認められたものの，以降大きく増加することなく，Day 9 では 6.3%に減少した．T0822 試験では，投与翌日 (Day 2) には 29.7%であり，以降大きく増加することなく，Day 9 では 6.9%に減少した．型/亜型別のウイルス力価陽性患者の割合は，T0833 試験及び T0822 試験では T0833 試験の B 型を除いた型/亜型において Day 2 又は Day 3 では減少し，T0833 試験の A/H1N1pdm 型及び A/H3N2 型では Day 4 又は Day 6 に増加が認められたものの，Day 9 では全ての型/亜型において減少していた．

ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，T0833 試験では 48.0 時間，T0822 試験では 24.0 時間であった．型/亜型別のウイルス排出停止までの時間は，T0833 試験，T0822 試験ともに，B 型で長かった (5.3.5.2-01 Table14.2.4.1.2～Table14.2.4.1.4，5.3.5.2-02 Table14.2.4.1.2～Table14.2.4.1.4 参照)．

表 2.7.3.3-7　ウイルス力価の変化量 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

観測時点		T0833 試験 N=32	T0822試験 N=101
Day 2	例数	32	101
	平均値	-4.62	-4.20
	標準偏差	1.61	1.94
Day 3	例数	17	61
	平均値	-5.19	-4.60
	標準偏差	1.58	2.16

観測時点		T0833 試験 N=32	T0822試験 N=101
Day 4	例数	20	52
	平均値	-3.05	-4.00
	標準偏差	2.39	1.92
Day 6	例数	32	101
	平均値	-3.94	-4.18
	標準偏差	2.11	1.94
Day 9	例数	32	101
	平均値	-5.04	-4.44
	標準偏差	1.64	1.97

単位：$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL].
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.1.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.2.3.1

表 2.7.3.3-8 ウイルス RNA 量の変化量 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

観測時点		T0833 試験 N=33	T0822 試験 N=104
Day 2	例数	33	104
	平均値	-1.61	-1.75
	標準偏差	0.92	1.37
Day 3	例数	18	63
	平均値	-2.41	-2.37
	標準偏差	1.00	1.63
Day 4	例数	20	53
	平均値	-1.47	-2.67
	標準偏差	1.52	1.50
Day 6	例数	33	104
	平均値	-2.01	-3.11
	標準偏差	1.49	1.58
Day 9	例数	33	104
	平均値	-3.53	-3.66
	標準偏差	1.34	1.51

単位：$\log_{10}$ [virus particles/mL].
Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前に RT-PCR が陽性であった患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.2.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.2.4.1

表 2.7.3.3-9 ウイルス力価陽性患者の割合 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

観測時点		T0833 試験 N=32	T0822 試験 N=101
Day 2	割合	59.4% (19/32)	29.7% (30/101)
	95%信頼区間	40.6, 76.3	21.0, 39.6
Day 3	割合	41.2% (7/17)	21.3% (13/61)
	95%信頼区間	18.4, 67.1	11.9, 33.7
Day 4	割合	70.0% (14/20)	25.0% (13/52)
	95%信頼区間	45.7, 88.1	14.0, 38.9
Day 6	割合	65.6% (21/32)	20.8% (21/101)
	95%信頼区間	46.8, 81.4	13.4, 30.0

観測時点		T0833 試験 N=32	T0822 試験 N=101
Day 9	割合	6.3% (2/32)	6.9% (7/101)
	95%信頼区間	0.8, 20.8	2.8, 13.8

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.3.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.2.1.1

表 2.7.3.3-10　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (T0833 試験, T0822 試験, ITTI)

	T0833 試験	T0822 試験
ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間		
例数	32	101
中央値 (時間)	48.0	24.0
95%信頼区間 (時間)	24.0, 144.0	--- [a]

投与前にウイルス力価が陽性，かつ，ウイルス排出が停止するまでの時間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までウイルス力価が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
a　中央値の直前で Kaplan-Meier 推定値の 95%信頼区間の下限が 50%を上回っており，その直後で同様に 95%信頼区間の上限が 50%を下回っていたため，算出できず.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.4.1.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.4.1.1

2.7.3.3.2.4 日常生活が出来るようになるまでの時間

日常生活が出来るようになるまでの時間を表 2.7.3.3-11 に示す.

日常生活が出来るようになるまでの時間 (中央値) は, T0833 試験では 80.3 時間 (95%CI : 51.5, 131.4)，T0822 試験では 126.3 時間 (95%CI : 99.4，130.7) であり，T0822 試験より T0833 試験の方が短かった.

表 2.7.3.3-11　日常生活が出来るようになるまでの時間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

	T0833 試験	T0822 試験
日常生活が出来るようになるまでの時間		
例数	31	100
中央値 (時間)	80.3	126.3
95%信頼区間 (時間)	51.5, 131.4	99.4, 130.7

投与前のスコアが 10 以外の患者を対象とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.7，5.3.5.2-02_Table 14.2.7

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

インフルエンザ罹病期間について，年齢，性別，体重で部分集団解析を実施した．

2.7.3.3.3.1 年　齢

T0833 試験及び T0822 試験のインフルエンザ罹病期間を，年齢のカテゴリー間で比較した (表 2.7.3.3-12，表 2.7.3.3-13 参照)．なお，T0833 試験では，薬剤クリアランスの成熟度が異なるとされる 2 歳で，T0822 試験では組入れられた被験者の年齢の中央値である 8 歳で層別した．

インフルエンザ罹病期間 (中央値) は，T0833 試験では，2 歳未満で 51.5 時間，2 歳以上で 45.3 時間，T0822 試験では，6 ヵ月以上 8 歳未満で 42.4 時間，8 歳以上 12 歳未満で 46.5 時間であった．

いずれの試験も，インフルエンザ罹病期間は年齢により大きな違いはみられなかった．

表 2.7.3.3-12　年齢別のインフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，ITTI)

年齢		T0833 試験
インフルエンザ罹病期間		
2 歳未満	例数	12
	中央値 (時間)	51.5
	95%信頼区間 (時間)	13.8, 130.8
2 歳以上	例数	21
	中央値 (時間)	45.3
	95%信頼区間 (時間)	26.8, 58.9

インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした．
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-2)

表 2.7.3.3-13　年齢別のインフルエンザ罹病期間 (T0822 試験，ITTI)

年齢		T0822 試験
インフルエンザ罹病期間		
6 ヵ月以上 8 歳未満	例数	49
	中央値 (時間)	42.4
	95%信頼区間 (時間)	29.9, 68.4
8 歳以上 12 歳未満	例数	54
	中央値 (時間)	46.5
	95%信頼区間 (時間)	38.9, 74.6

インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした．
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
出典：社内資料 (CTD 用解析_Add_Table 2.7.3.3-14)

2.7.3.3.3.2 性　別

T0833 試験及び T0822 試験のインフルエンザ罹病期間を，男性と女性との間で比較した (表 2.7.3.3-14 参照)．

インフルエンザ罹病期間 (中央値) は，T0833 試験では，男性で 45.7 時間，女性で 38.4 時間，T0822 試験では，男性で 44.7 時間，女性で 44.6 時間であった．

いずれの試験も，インフルエンザ罹病期間は性別により大きな違いはみられなかった．

表 2.7.3.3-14　性別のインフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

性別		T0833 試験	T0822 試験
インフルエンザ罹病期間			
男性	例数	11	52
	中央値 (時間)	45.7	44.7
	95%信頼区間 (時間)	21.7, 115.9	28.6, 69.2
女性	例数	22	51
	中央値 (時間)	38.4	44.6
	95%信頼区間 (時間)	25.0, 68.4	38.2, 69.6

インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-1，CTD 用解析_Add_Table 2.7.3.3-13)

2.7.3.3.3.3 体　重

T0833 試験及び T0822 試験のインフルエンザ罹病期間を体重のカテゴリー間で比較した(表 2.7.3.3-15 参照). なお，各試験でのバロキサビル マルボキシルとしての用量は，T0833 試験では，体重が 10 kg 以上 20 kg 未満の被験者に 10 mg，体重が 10 kg 未満の被験者に 1 mg/kg，T0822 試験では，40 kg 以上の被験者に 40 mg，20 kg 以上 40 kg 未満の被験者に 20 mg，10 kg 以上 20 kg 未満の被験者に 10 mg，5 kg 以上 10 kg 未満の被験者に 5 mg のバロキサビル マルボキシルを投与した.

インフルエンザ罹病期間 (中央値) は，T0833 試験では，10 kg 以上 20 kg 未満で 45.3 時間，10 kg 未満で 42.2 時間，T0822 試験では，体重 40 kg 以上で 60.9 時間，20 kg 以上 40 kg 未満で 45.6 時間，10 kg 以上 20 kg 未満で 39.1 時間，10 kg 未満で 139.4 時間であった.

評価例数の少ない T0822 試験の 10 kg 未満を除き，いずれの試験もインフルエンザ罹病期間は体重により大きな違いはみられなかった.

表 2.7.3.3-15　体重別のインフルエンザ罹病期間 (T0833 試験，T0822 試験，ITTI)

体重		T0833 試験	T0822 試験
インフルエンザ罹病期間			
10 kg 未満 [a]	例数	12	1
	中央値 (時間)	42.2	139.4
	95%信頼区間 (時間)	13.8, 115.9	---
10 kg 以上 20 kg 未満	例数	21	29
	中央値 (時間)	45.3	39.1
	95%信頼区間 (時間)	26.8, 68.4	29.9, 74.1
20 kg 以上 40 kg 未満	例数	---	65
	中央値 (時間)	---	45.6
	95%信頼区間 (時間)	---	38.4, 62.5
40 kg 以上	例数	---	8
	中央値 (時間)	---	60.9
	95%信頼区間 (時間)	---	8.1, 85.4

インフルエンザ罹病期間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
a　体重の下限は，T0833 試験では設定しなかったが，T0822 試験では 5 kg とした.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.1.1，5.3.5.2-02_Table 14.2.1.1.1，社内資料 (CTD 用解析_Table 2.7.3.3-15)

2.7.3.4 承認審査中に追加提出した臨床試験

承認審査の過程で，臨床試験 5 試験を追加提出した (2.7.3.1.2 項参照)．このうち，有効性を評価した 4 試験 [体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした国内小児高用量試験 (T0835 試験)，1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40563 試験) (miniSTONE-2)，1 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40559 試験) (miniSTONE-1)，5 歳以上 65 歳未満の小児及び成人患者を対象とした第 3b 相伝播抑制試験 (MV40618 試験) (Centerstone)] を表 2.7.3.4-1 に示す．

いずれの試験の用量も国内承認申請用量とは異なるため，併合解析は実施していない．各試験の有効性評価の詳細は 2.7.6 項及び第 5 部に示す．

表 2.7.3.4-1　追加提出した臨床試験一覧

試験区分	Protocol No. (添付資料番号)	対象被験者	治験薬，投与方法	評価期間	登録例数/有効性評価例数
参考　非盲検，非対照	T0835 試験 (5.3.5.2-03)	小児患者 (12 歳未満かつ体重 20 kg 未満)	バロキサビル マルボキシル (顆粒剤): 以下の用量を単回投与 体重 10 kg 以上 20 kg 未満: 20 mg 体重 10 kg 未満 生後 3 ヵ月以上: 2 mg/kg 生後 3 ヵ月未満: 1 mg/kg	14 日	45/43
参考　実薬対照 二重盲検，並行群間	CP40563 試験/ miniSTONE-2 (5.3.5.1-03)	小児患者 (1 歳以上 12 歳未満)	バロキサビル マルボキシル (懸濁用顆粒剤) 又はオセルタミビル (懸濁用散) を以下の用量で投与 バロキサビル マルボキシル群: 単回投与 20 kg 未満: 2 mg/kg 20 kg 以上: 40 mg オセルタミビル群: 1 日 2 回 5 日間投与 投与量は体重により調整	15 日	176/124
参考　非盲検，非対照	CP40559 試験/ miniSTONE-1 (5.3.5.2-04)	小児患者 (1 歳未満)	バロキサビル マルボキシル (懸濁用顆粒剤): 以下の用量を単回投与 生後 3 ヵ月以上 12 ヵ月未満: 2 mg/kg 生後 4 週以上 3 ヵ月未満: 1 mg/kg 生後 4 週未満: 1 mg/kg	9 日	49/15
参考　プラセボ対照 二重盲検，並行群間	MV40618 試験/ Centerstone (5.3.5.1-04)	小児及び成人患者 (5 歳以上 65 歳未満)，並びに同居家族 (2 歳以上)	バロキサビル マルボキシル (錠剤又は懸濁用顆粒剤) を以下の用量又はプラセボを単回投与 体重 20 kg 未満: 2 mg/kg 体重 20 kg 以上 80 kg 未満: 40 mg 体重 80 kg 以上: 80 mg	9 日	患者 1457，同居家族 2681/患者 1092，同居家族 2216

2.7.3.4.1 体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした国内小児高用量試験 (T0835 試験)

本試験は 12 歳未満，かつ体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした非対照，非盲検試験で，2%顆粒を単回投与したときの安全性，薬物動態，及び有効性が評価された (単回投与，投与量：体重 10 kg 以上 20 kg 未満：20 mg，体重 10 kg 未満のうち生後 3 ヵ月以上：2 mg/kg，生後 3 ヵ月未満：1 mg/kg)．有効性の主要評価項目は，治験薬投与開始からインフルエンザ症状が消失す

るまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) とした．インフルエンザ症状の消失は，「咳」と「鼻水/鼻づまり」がともに「0：なし」又は「1：軽症」，並びに体温 (腋窩温) が 37.5°C 未満になった状態が 21.5 時間 (24 時間の 90%) 持続していることとした．

本試験に登録された被験者は 45 例であり，ITTI 集団は 43 例であった．ITTI 集団でのインフルエンザ罹病期間 (中央値) は，37.8 時間 (95%CI: 27.5, 46.7) であった．また，ITTI 集団での各時点でのウイルス力価のベースラインからの変化量 [$\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)] は，Day 2 で–4.4 に減少した．AH/3 型で Day 6 に，B 型で Day 3 に一時的に増加したが，Day 9 には全ての亜型で–4 又はほぼ–4 に減少した．ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 [$\log_{10}$ (virus particles/mL)] は，Day 2 で–1.28，Day 9 で–2.92 であった．

インフルエンザ罹病期間は，T0835 試験の用量 (これまでに実施した小児患者対象国内臨床試験の約 2 倍量) を単回投与した際，これまでに実施された小児患者対象国内臨床試験の結果と同程度であった．

2.7.3.4.2 1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40563 試験) (miniSTONE-2)

本試験は 1 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象とした実薬対照二重盲検並行群間比較試験である．本試験に登録された被験者は，5 歳以上 12 歳未満と 1 歳以上 5 歳未満の 2 つのコホートに割り当てられ，バロキサビル マルボキシル群 (単回投与，投与量：20 kg 未満 2 mg/kg，20 kg 以上 40 mg) 又はオセルタミビル群 (1 日 2 回 5 日間投与，投与量は体重により調整) に 2：1 の割合で割付けられ，安全性，薬物動態，及び有効性が評価された．有効性の副次評価項目の 1 つを，治験薬投与開始からインフルエンザ徴候及び症状が消失するまでの時間とした．インフルエンザ徴候及び症状が消失は，①咳嗽及び鼻症状 [カナダの急性呼吸器疾患とインフルエンザのスケール (Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale：CARIFS) の質問票 14 項及び 15 項] がともに「0：なし」又は「1：軽症」，②CARIFS 質問票の「最終評価以降，患者は託児所又は学校に戻ることができましたか，もしくはインフルエンザ発症前と同じように通常の日常活動を再開できていますか」の質問に「はい」と回答，③体温 (鼓膜温) が 37.2°C 以下の平熱に回復，を満たした状態が 21.5 時間持続していることとした．

本試験に登録された被験者 176 例 (バロキサビル マルボキシル群 117 例，オセルタミビル群 59 例) が無作為に割付けられ，ITTI 集団は 124 例 (バロキサビル マルボキシル群 81 例，オセルタミビル群 43 例) であった．ITTI 集団でのインフルエンザ徴候及び症状が消失するまでの時間 (中央値) は，バロキサビル マルボキシル群では 138.1 時間 (95%CI：116.6, 163.2)，オセルタミビル群では 150.0 時間 (95%CI：115.0, 165.7) であった．その他，発熱持続期間 (平熱に回復するまでの時間)，症状持続期間等についても，両群間で同程度であった．また，ウイルス力価に基づく評価から，バロキサビル マルボキシル群はオセルタミビル群と比較して良好であり，ウイルス排出停止までの時間は短く，ウイルス力価のベースラインからの経時的変化量が大きく，各時点でのウイルス力価陽性の割合が低かった．ウイルス RNA 量は両群間で同程度であった．5 歳以上 12 歳未満の小児患者でも同様の傾向であった．

2.7.3.4.3 1 歳未満の小児患者を対象とした海外臨床試験 (CP40559 試験) (miniSTONE-1)

本試験は 1 歳未満の小児患者を対象とした単群非盲検試験である．本試験に登録された被験者は生後 3 ヵ月以上 12 ヵ月未満，生後 4 週以上 3 ヵ月未満，生後 4 週未満の 3 つのコホートに割り当てられ，安全性，薬物動態，及び有効性が評価された (単回投与，投与量：生後 3 ヵ月以上 12 ヵ月未満 2 mg/kg，生後 4 週以上 3 ヵ月未満 1 mg/kg，生後 4 週未満 1 mg/kg)．主な有効性評価項目は，治験薬投与開始からインフルエンザの徴候及び症状が消失するまでの時間，発熱持続期間 (平熱に回復するまでの時間)，症状持続期間，通常の健康状態及び活動に戻るまでの時間とした．インフルエンザの徴候及び症状が消失は，①咳嗽及び鼻症状 (CARIFS の質問票 14 項及び 15 項) がともに「0 : なし」又は「1 : 軽症」，②CARIFS 質問票の「最終評価以降，患者は託児所又は学校に戻ることができましたか，もしくはインフルエンザ発症前と同じように通常の日常活動を再開できていますか」の質問に「はい」と回答，③体温 (鼓膜温) が 37.2℃以下の平熱に回復，を満たした状態が 21.5 時間持続していることとした．

本試験に登録された被験者は 49 例であり，ITTI 集団は 15 例であった．ITTI 集団でのインフルエンザの徴候及び症状が消失するまでの時間 (中央値) は 163.7 時間 (95%CI : 122.5, not evaluable)，発熱持続期間 (中央値) は 23.1 時間 (95%CI : 22.3, 44.6)，症状持続期間 (中央値) は 163.7 時間 (95%CI : 71.0, not evaluable)，通常の健康状態及び活動に戻るまでの時間 (中央値) は 140.7 時間 (95%CI : 72.2, not evaluable) であった．また，ITTI 集団でのウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，24.5 時間 (95%CI : 24.2, 68.6) で，ウイルス力価は投与後の全ての時点でベースラインから低下した．ウイルス力価陽性患者の割合は Day 2 で大幅に低下し，耐性ウイルスを有する 1 例での Day 6 のウイルス力価上昇を除き，以後の全ての時点で一貫して低下した．RT-PCR 法に基づくウイルス排出停止までの時間 (中央値) は，219.1 時間 (95%CI : 141.6, 695.5) で，ウイルス RNA 量は投与後の全ての時点でベースラインから低下した．RT-PCR 法でウイルス陽性患者の割合は経時的に一貫して低下した．主な有効性及びウイルス学的評価項目は，既知のバロキサビル マルボキシルの有効性及びウイルス学的プロファイルと概ね一致していた．

2.7.3.4.4 インフルエンザ患者の同居家族を対象とした第 3b 相伝播抑制試験 (MV40618 試験) (Centerstone)

本試験は，5 歳以上 65 歳未満の小児及び成人のインフルエンザ患者，並びに 2 歳以上の同居家族を対象に，バロキサビル マルボキシル投与時のインフルエンザウイルス感染症伝播抑制効果をプラセボと比較し検証した無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間，プラセボ対照試験である．インフルエンザウイルス A 型又は B 型感染患者を，バロキサビル マルボキシル又はプラセボに無作為に割付け，バロキサビル マルボキシル (体重 20 kg 未満は 2 mg/kg，20 kg 以上 80 kg 未満は 40 mg, 80 kg 以上は 80 mg) が投与されたインフルエンザ患者から同居家族に対する家庭内インフルエンザ伝播率をプラセボと比較した．本試験では，同居家族に治験薬を投与せず，家庭内でのインフルエンザ初発患者へのバロキサビル マルボキシルによる治療が，同居家族への感染拡大に及ぼす影響を評価することを目的として実施された．有効性の主要評価項目は，Day 5 までのウイルス学的伝播とし，Day 5 の Visit までに，インフルエンザ患者と

一致するウイルス亜型について，インフルエンザウイルスの RT-PCR 法で陽性 (中央測定機関で確認) を示した同居家族の割合と定義した.

本試験には 1457 例 (バロキサビル マルボキシル群 726 例, プラセボ群 731 例) のインフルエンザ初発患者が割付けられ，1449 例 (バロキサビル マルボキシル群 722 例，プラセボ群 727 例) に投薬された．割付けられたインフルエンザ初発患者の同居家族は 2681 例登録され (バロキサビル マルボキシル群に割付けられた初発患者の同居家族 1345 例，プラセボ群に割付けられた感染患者の同居家族 1336 例), 有効性の主要解析対象集団である primary households contacts analysis set (PAS-HC 集団) は 2216 例 (バロキサビル マルボキシル群に割付けられた初発患者の同居家族 1118 例，プラセボ群に割付けられた初発患者の同居家族 1098 例) であった．バロキサビル マルボキシル群に割付けられた初発患者の同居家族への Day 5 までのウイルス学的伝播では，プラセボ群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある抑制が認められた (PAS-HC 集団) [調整済みオッズ比 (95.38%CI) : 0.68 (0.50, 0.93)，p 値 = 0.013，調整済み相対リスク減少率 (95.38%CI) : 0.29 (0.12, 0.45)]．また，Day 5 までのインフルエンザの症候性伝播率 (調整済み) は，プラセボ群に割付けられた初発患者の同居家族よりも，バロキサビル マルボキシル群に割付けられた初発患者の同居家族で数値的に低かった [5.80% (95.38%CI : 4.10, 8.15) vs 7.61% (95.38%CI : 5.66, 10.17)]．Day 5 までのインフルエンザの症候性伝播の結果は統計的に有意ではなかった[調整済みオッズ比 (95.38%CI) : 0.75 (0.50, 1.12)，p 値 = 0.1550] が，臨床的に意味があると考えられた [調整済み相対リスク減少率 (95.38%CI) : 0.24 (−0.02, 0.46)]．伝播に関する評価項目の全般的な評価では，プラセボ群に割付けられた初発患者の同居家族と比較して，バロキサビル マルボキシル群に割付けられた初発患者の同居家族で, インフルエンザ初発患者からその同居家族への伝播抑制が示された.

2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

新用量医薬品に係る製造販売承認申請では，A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療における，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の 12 歳未満の小児に対する顆粒剤の用法・用量，及び体重 10 kg 未満の小児に対する用法・用量を追加する．新用量医薬品に係る製造販売承認申請時の本剤の用法・用量 (案)，及びその設定根拠を以下に示す．なお，当該承認審査中に，追加承認となった予防に対する用法・用量も以下に含めた．

【用法・用量 (案)】

通常，以下の用量を単回経口投与する．

効能・効果	年齢	体重	用量
治療	成人及び 12 歳以上の小児	80 kg 以上	20 mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包 (バロキサビル マルボキシルとして 80 mg)
		80 kg 未満	20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包 (バロキサビル マルボキシルとして 40 mg)
	12 歳未満の小児	40 kg 以上	20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包 (バロキサビル マルボキシルとして 40 mg)
		20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包 (バロキサビル マルボキシルとして 20 mg)
		10 kg 以上 20 kg 未満	10 mg 錠 1 錠又は顆粒 1 包 (バロキサビル マルボキシルとして 10 mg)
		10 kg 未満	顆粒 50 mg/kg (バロキサビル マルボキシルとして 1 mg/kg)
予防	成人及び 12 歳以上の小児	80 kg 以上	20 mg 錠 4 錠又は顆粒 8 包 (バロキサビル マルボキシルとして 80 mg)
		80 kg 未満	20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包 (バロキサビル マルボキシルとして 40 mg)
	12 歳未満の小児	40 kg 以上	20 mg 錠 2 錠又は顆粒 4 包 (バロキサビル マルボキシルとして 40 mg)
		20 kg 以上 40 kg 未満	20 mg 錠 1 錠又は顆粒 2 包 (バロキサビル マルボキシルとして 20 mg)

下線部：変更箇所

【設定根拠】

顆粒剤を用いた 12 歳未満で体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした T0833 試験では，バロキサビル マルボキシルとして，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に 10 mg，体重 10 kg 未満の患者に 1 mg/kg を単回投与した結果，主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間 (中央値) は 45.3 時間であった．錠剤を用いた 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験では，バロキサビル マルボキシルとして，体重 40 kg 以上の患者に 40 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満の患者に 20 mg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の患者に 10 mg，体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に 5 mg を単回投与した結果，インフルエンザ罹病期間は 44.6 時間であり，顆粒剤を用いた T0833 試験と錠剤を用いた T0822 試験のインフルエンザ罹病期間は同程度であった．

体重別では，体重 20 kg 未満におけるインフルエンザ罹病期間は，T0833 試験の体重 10 kg 未満で 42.2 時間，体重 10 kg 以上 20 kg 未満で 45.3 時間，T0822 試験の体重 10 kg 以上 20 kg 未満

で 39.1 時間であり，部分集団間でインフルエンザ罹病期間に大きな違いは認められなかった．

なお, 成人患者を対象とした T0821 試験では, 10 mg, 20 mg 及び 40 mg を単回投与した結果, インフルエンザ罹病期間は 10 mg 群で 54.2 時間，20 mg 群で 51.0 時間，40 mg 群で 49.5 時間, 成人及び青少年患者を対象とした T0831 試験では，体重 80 kg 未満の患者に 40 mg，体重 80 kg 以上の患者に 80 mg を単回投与した結果，40/80 mg 群で 53.7 時間であった．これらの試験成績を参照すると, 上述の T0833 試験及び T0822 試験のインフルエンザ罹病期間と同程度であった．

副次評価項目では，平熱に回復するまでの時間，平熱に回復した患者の割合，ウイルス排出停止までの時間，投与翌日のウイルス力価及び RNA 量の変化量など，複数の項目において，T0833 試験と T0822 試験の試験成績は類似していた．

また，T0833 試験及び T0822 試験において，安全性上問題となるような懸念は特定されず，体重別 20 kg 未満の部分集団間で安全性に大きな違いは認められなかった．

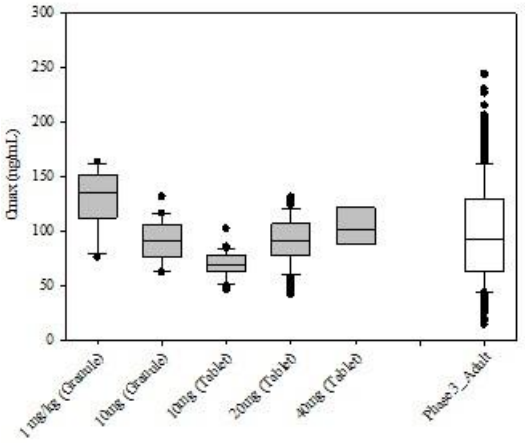
このように，顆粒剤を用いた T0833 試験及び錠剤を用いた T0822 試験において，12 歳未満の小児患者における有効性及び安全性は類似しており，体重別 20 kg 未満の部分集団間でも有効性及び安全性に大きな違いは認められなかったことから，体重 20 kg 未満の小児患者に対して顆粒剤を有効かつ安全に投与することは可能と考えた．

小児患者を対象とした T0822 試験及び T0833 試験で得られた血漿中 S-033447 濃度データに基づいて母集団薬物動態解析を行った (2.7.2.3.2 項参照)．小児における薬物曝露 (C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24}) を成人と比較することを目的として，T0833 試験及び T0822 試験での小児母集団薬物動態パラメータ (最終モデル) に基づくベイジアン推定値 (C_{24} は実測値) を図 2.7.3.5-1 に示す (2.7.2.3.4 項参照).

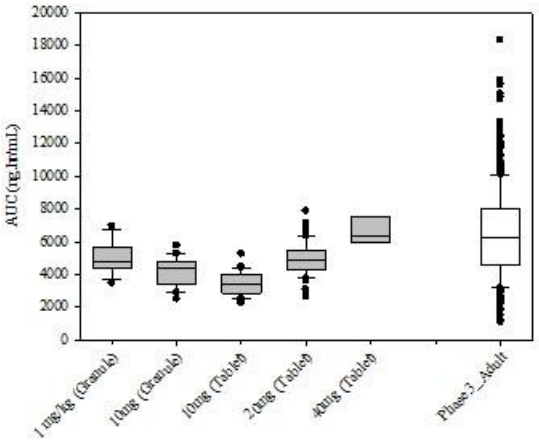
小児における薬物曝露は, 第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での成人 (青少年を含む) と比較し，10 kg 以上 20 kg 未満の小児 (10 mg 投与) において薬物曝露が低い傾向がみられたものの，小児各体重群の薬物曝露の 10～90 パーセンタイルの範囲は成人の範囲内に含まれた．したがって，12 歳未満の小児においては，バロキサビル マルボキシルを体重 10 kg 未満には 1 mg/kg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び体重 40 kg 以上には 40 mg を投与することにより，成人 (体重 80 kg 未満には 40 mg，体重 80 kg 以上には 80 mg を投与) と同程度の薬物曝露が得られ，小児においても成人と同様の有効性及び安全性が期待される．また, 得られたデータの少ない 2 歳未満の小児については, 成熟因子 (maturation factor: MF) を組み込んだ母集団薬物動態モデル (シミュレーションモデル) を用いて，バロキサビル マルボキシルを 1 mg/kg 投与したときの S-033447 の C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を月齢ごとに検討した (図 2.7.3.5-2 参照)．2 歳未満の小児患者の C_{max} は，第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での成人と比較して平均値としては高くなるものの，10～90 パーセンタイルの範囲は成人の範囲に含まれており，thorough QT/QTc 試験にて 80 mg を投与したときの算術平均値 (C_{max}: 304 ng/mL, $AUC_{0\text{-}inf}$: 10470 ng·hr/mL, C_{24}: 126 ng/mL) と比べ十分に低かった．特に生後 3 ヵ月未満の小児では AUC に対する MF の影響が大きいと考えられるが，代謝・排泄に関わる臓器の成熟を考慮した場合でも 1 mg/kg の投与により成人の AUC の範囲を超えないと予測された．

図 2.7.3.5-1　小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験及び T0833 試験) 並びに成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} 推定値並びに C_{24} 実測値

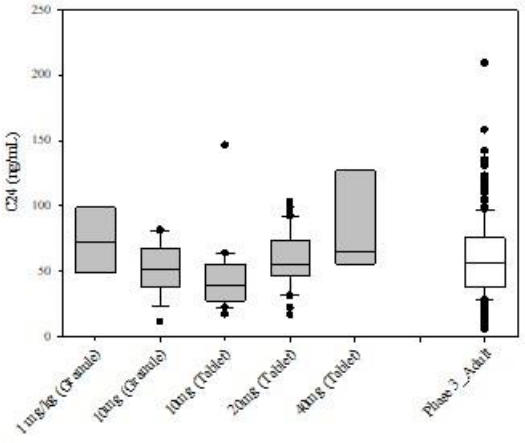
(1) C_{max}



(2) $AUC_{0\text{-}inf}$



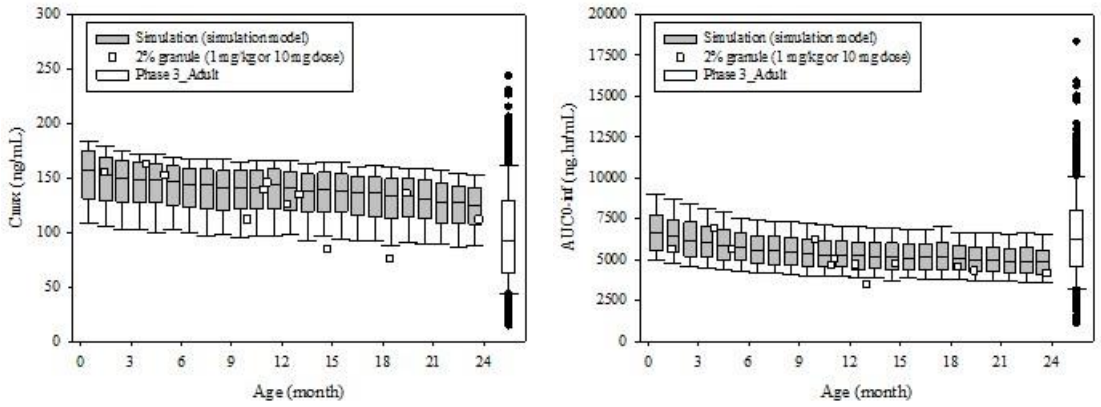
(3) C_{24}



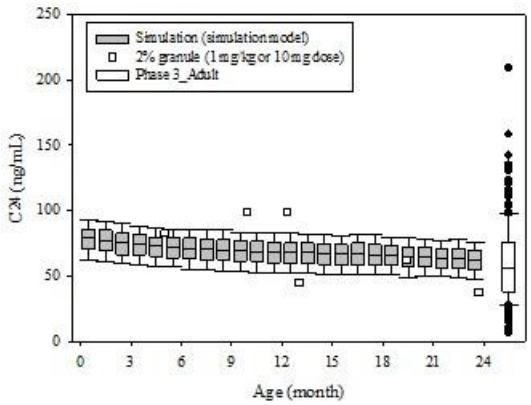
箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値
出典：社内資料 (CTD 用解析_CPK_Fig2_図 2)

図 2.7.3.5-2　2 歳未満の小児における月齢ごとの C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} のシミュレーションと実測値 (C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$: ベイジアン推定値．C_{24}: 実測値)

(1) C_{max}　　(2) $AUC_{0\text{-}inf}$



(3) C_{24}



箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値
出典：社内資料 (CTD 用解析_CPK_Fig2_図 4)

以上のとおり，顆粒剤を用いた 12 歳未満で体重 20 kg 未満の小児患者を対象とした T0833 試験では，体重に基づく臨床試験用量を単回投与することにより，錠剤を用いた 6 ヵ月以上 12 歳未満の小児患者を対象とした T0822 試験，並びに成人及び青少年患者を対象とした T0821 試験及び T0831 試験と同程度のインフルエンザ症状の改善，及び抗ウイルス効果が認められ，用法・用量範囲内の使用において，安全性及び忍容性に大きな問題は認められなかった．また，同用法・用量では，十分なウイルス力価の低下が期待される S-033447 の曝露が得られ，忍容性が確認されている曝露を超えないことが示唆された．

したがって，顆粒剤の用法・用量 (案) として，12 歳未満の小児患者に対しては，通常，バロキサビル マルボキシルとして，体重 10 kg 以上 20 kg 未満の場合は 10 mg，体重 10 kg 未満の場合は 1 mg/kg を単回経口投与することが妥当と判断した．

2.7.3.6 効果の持続，耐薬性

本剤は急性疾患に対する薬剤のため，記載事項なし．

2.7.3.7 付　録

表 2.7.3.7-1　ウイルス力価上昇の有無別のウイルス力価変化量 (T0833 試験，ITTI)

			ウイルス力価上昇 [a]	
型/亜型	観測時点		あり	なし
A/H1N1	Day 2	例数	2	8
		平均値	-6.80	-4.39
		標準偏差	0.71	1.70
	Day 3	例数	2	5
		平均値	-6.80	-5.16
		標準偏差	0.71	1.69
	Day 4	例数	2	3
		平均値	-6.00	-4.53
		標準偏差	1.41	2.66
	Day 6	例数	2	8
		平均値	-6.30	-4.93
		標準偏差	1.41	1.94
	Day 9	例数	2	8
		平均値	-6.30	-5.00
		標準偏差	0.00	1.99
A/H3N2	Day 2	例数	8	1
		平均値	-5.04	-6.30
		標準偏差	1.04	---
	Day 3	例数	5	1
		平均値	-5.54	-6.30
		標準偏差	0.98	---
	Day 4	例数	5	0
		平均値	-4.28	---
		標準偏差	1.21	---
	Day 6	例数	8	1
		平均値	-3.11	-6.30
		標準偏差	1.41	---
	Day 9	例数	8	1
		平均値	-4.91	-6.30
		標準偏差	1.38	---
B	Day 2	例数	10	2
		平均値	-4.36	-4.00
		標準偏差	1.50	1.41
	Day 3	例数	3	1
		平均値	-3.90	-3.20
		標準偏差	2.01	---
	Day 4	例数	8	1
		平均値	-1.21	-4.80
		標準偏差	1.32	---
	Day 6	例数	10	2
		平均値	-3.36	-5.00
		標準偏差	2.02	1.13
	Day 9	例数	10	2
		平均値	-5.16	-5.40
		標準偏差	1.45	0.57

ITTI 集団で投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
a　連続した 2 時点でウイルス力価が 0.6 [$\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL)] 以上増加をウイルス力価上昇と定義した.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-3)

表 2.7.3.7-2　ウイルス力価上昇の有無別の咳症状スコア (T0833 試験，ITTI)

			ウイルス力価上昇 [a]	
型/亜型	観測時点		あり	なし
A/H1N1	投与前	例数	2	9
		平均値	1.00	1.67
		標準偏差	1.41	0.50
	12 hour	例数	2	5
		平均値	0.50	1.00
		標準偏差	0.71	1.00
	24 hour	例数	2	9
		平均値	0.50	1.00
		標準偏差	0.71	0.87
	36 hour	例数	2	4
		平均値	1.00	1.25
		標準偏差	0.00	0.96
	48 hour	例数	2	9
		平均値	1.00	1.11
		標準偏差	0.00	0.93
	72 hour	例数	2	9
		平均値	1.00	1.33
		標準偏差	0.00	1.22
	96 hour	例数	2	9
		平均値	1.00	1.22
		標準偏差	0.00	1.09
	120 hour	例数	2	8
		平均値	0.50	1.13
		標準偏差	0.71	1.13
	144 hour	例数	2	6
		平均値	0.50	0.67
		標準偏差	0.71	0.82
	168 hour	例数	2	8
		平均値	0.50	0.63
		標準偏差	0.71	0.74
	192 hour	例数	2	8
		平均値	0.50	0.50
		標準偏差	0.71	0.76
	216 hour	例数	1	3
		平均値	1.00	0.00
		標準偏差	---	0.00
A/H3N2	投与前	例数	8	1
		平均値	0.75	2.00
		標準偏差	0.46	---
	12 hour	例数	4	1
		平均値	0.75	2.00
		標準偏差	0.50	---
	24 hour	例数	8	1
		平均値	0.75	0.00
		標準偏差	0.71	---
	36 hour	例数	4	0
		平均値	0.75	---
		標準偏差	0.50	---
	48 hour	例数	8	1
		平均値	0.88	1.00
		標準偏差	0.99	---

型/亜型	観測時点		ウイルス力価上昇 [a] あり	ウイルス力価上昇 [a] なし
	72 hour	例数	8	1
		平均値	0.88	1.00
		標準偏差	0.99	---
	96 hour	例数	8	1
		平均値	0.75	1.00
		標準偏差	0.71	---
	120 hour	例数	8	1
		平均値	0.75	0.00
		標準偏差	0.71	---
	144 hour	例数	8	1
		平均値	0.63	0.00
		標準偏差	0.52	---
	168 hour	例数	7	1
		平均値	0.14	0.00
		標準偏差	0.38	---
	192 hour	例数	8	1
		平均値	0.13	0.00
		標準偏差	0.35	---
	216 hour	例数	4	0
		平均値	0.00	---
		標準偏差	0.00	---
B	投与前	例数	10	2
		平均値	0.60	1.50
		標準偏差	0.52	0.71
	12 hour	例数	6	0
		平均値	0.50	---
		標準偏差	0.55	---
	24 hour	例数	10	2
		平均値	0.60	1.50
		標準偏差	0.52	0.71
	36 hour	例数	5	1
		平均値	0.40	1.00
		標準偏差	0.55	---
	48 hour	例数	10	2
		平均値	0.30	1.50
		標準偏差	0.48	0.71
	72 hour	例数	9	2
		平均値	0.33	1.50
		標準偏差	0.50	0.71
	96 hour	例数	9	2
		平均値	0.67	1.50
		標準偏差	0.71	0.71
	120 hour	例数	10	2
		平均値	0.60	1.00
		標準偏差	0.70	0.00
	144 hour	例数	10	2
		平均値	0.40	1.00
		標準偏差	0.70	0.00
	168 hour	例数	9	2
		平均値	0.33	1.00
		標準偏差	0.71	0.00
	192 hour	例数	9	2
		平均値	0.22	0.00
		標準偏差	0.67	0.00

			ウイルス力価上昇 [a]	
型/亜型	観測時点		あり	なし
	216 hour	例数	5	0
		平均値	0.40	---
		標準偏差	0.89	---

ITTI 集団で投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
a　連続した 2 時点でウイルス力価が 0.6 [log_{10} ($TCID_{50}$/mL)] 以上増加をウイルス力価上昇と定義した.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-5)

表 2.7.3.7-3　ウイルス力価上昇の有無別の鼻づまり (鼻水を含む) 症状スコア (T0833 試験, ITTI)

			ウイルス力価上昇 [a]	
型/亜型	観測時点		あり	なし
A/H1N1	投与前	例数	2	9
		平均値	1.00	1.00
		標準偏差	1.41	0.87
	12 hour	例数	2	5
		平均値	0.50	0.80
		標準偏差	0.71	0.84
	24 hour	例数	2	9
		平均値	1.50	0.78
		標準偏差	0.71	0.67
	36 hour	例数	2	4
		平均値	1.00	1.25
		標準偏差	0.00	1.26
	48 hour	例数	2	9
		平均値	1.00	0.89
		標準偏差	0.00	1.05
	72 hour	例数	2	9
		平均値	1.00	0.78
		標準偏差	0.00	1.09
	96 hour	例数	2	9
		平均値	1.50	0.44
		標準偏差	0.71	0.53
	120 hour	例数	2	8
		平均値	1.50	0.50
		標準偏差	0.71	0.53
	144 hour	例数	2	6
		平均値	1.00	0.50
		標準偏差	1.41	0.55
	168 hour	例数	2	8
		平均値	1.00	0.38
		標準偏差	1.41	0.52
	192 hour	例数	2	8
		平均値	0.50	0.50
		標準偏差	0.71	0.53
	216 hour	例数	1	3
		平均値	1.00	0.00
		標準偏差	---	0.00
A/H3N2	投与前	例数	8	1
		平均値	1.13	3.00
		標準偏差	0.99	---
	12 hour	例数	4	1
		平均値	1.00	2.00
		標準偏差	0.82	---

型/亜型	観測時点		ウイルス力価上昇 [a] あり	ウイルス力価上昇 [a] なし
	24 hour	例数	8	1
		平均値	1.50	0.00
		標準偏差	0.93	---
	36 hour	例数	4	0
		平均値	0.50	---
		標準偏差	0.58	---
	48 hour	例数	8	1
		平均値	1.00	1.00
		標準偏差	1.07	---
	72 hour	例数	8	1
		平均値	0.88	1.00
		標準偏差	0.83	---
	96 hour	例数	8	1
		平均値	0.75	1.00
		標準偏差	0.89	---
	120 hour	例数	8	1
		平均値	0.88	1.00
		標準偏差	0.99	---
	144 hour	例数	8	1
		平均値	1.00	0.00
		標準偏差	1.07	---
	168 hour	例数	7	1
		平均値	1.00	0.00
		標準偏差	0.82	---
	192 hour	例数	8	1
		平均値	0.88	0.00
		標準偏差	0.83	---
	216 hour	例数	4	0
		平均値	0.00	---
		標準偏差	0.00	---
B	投与前	例数	10	2
		平均値	1.60	1.50
		標準偏差	0.52	0.71
	12 hour	例数	6	0
		平均値	1.00	---
		標準偏差	0.63	---
	24 hour	例数	10	2
		平均値	1.20	1.50
		標準偏差	0.79	0.71
	36 hour	例数	5	1
		平均値	0.80	1.00
		標準偏差	0.84	---
	48 hour	例数	10	2
		平均値	1.00	1.00
		標準偏差	0.67	0.00
	72 hour	例数	9	2
		平均値	1.11	1.00
		標準偏差	0.78	0.00
	96 hour	例数	9	2
		平均値	1.33	1.00
		標準偏差	0.71	0.00
	120 hour	例数	10	2
		平均値	1.10	1.00
		標準偏差	0.32	0.00

			ウイルス力価上昇 [a]	
型/亜型	観測時点		あり	なし
	144 hour	例数	10	2
		平均値	0.90	1.00
		標準偏差	0.57	0.00
	168 hour	例数	9	2
		平均値	0.78	1.00
		標準偏差	0.67	0.00
	192 hour	例数	9	2
		平均値	0.78	1.00
		標準偏差	0.67	0.00
	216 hour	例数	5	0
		平均値	1.00	---
		標準偏差	1.00	---

ITTI 集団で投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
a　連続した 2 時点でウイルス力価が 0.6 [log_{10} ($TCID_{50}$/mL)] 以上増加をウイルス力価上昇と定義した.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-6)

表 2.7.3.7-4　ウイルス力価上昇の有無別の体温 (T0833 試験，ITTI)

			ウイルス力価上昇 [a]	
型/亜型	観測時点		あり	なし
A/H1N1	投与前	例数	2	9
		平均値	38.85	39.27
		標準偏差	0.21	0.35
	12 hour	例数	2	9
		平均値	38.75	38.07
		標準偏差	0.07	0.76
	24 hour	例数	2	9
		平均値	37.90	37.78
		標準偏差	1.13	0.95
	36 hour	例数	2	9
		平均値	37.30	37.33
		標準偏差	0.71	1.09
	48 hour	例数	2	9
		平均値	37.30	36.52
		標準偏差	1.27	0.44
	72 hour	例数	2	9
		平均値	36.80	36.67
		標準偏差	0.57	0.28
	96 hour	例数	2	9
		平均値	37.50	36.52
		標準偏差	1.27	0.91
	120 hour	例数	2	8
		平均値	37.30	36.43
		標準偏差	0.99	0.39
	144 hour	例数	2	6
		平均値	36.55	36.55
		標準偏差	0.21	0.19
	168 hour	例数	2	8
		平均値	36.60	36.43
		標準偏差	0.28	0.25
	192 hour	例数	2	8
		平均値	36.50	36.38
		標準偏差	0.14	0.35

型/亜型	観測時点		ウイルス力価上昇 [a] あり	ウイルス力価上昇 [a] なし
	216 hour	例数	2	6
		平均値	36.35	36.62
		標準偏差	0.07	0.34
A/H3N2	投与前	例数	8	1
		平均値	38.93	40.20
		標準偏差	0.53	---
	12 hour	例数	8	1
		平均値	38.36	39.20
		標準偏差	1.09	---
	24 hour	例数	8	1
		平均値	37.63	36.60
		標準偏差	0.94	---
	36 hour	例数	8	1
		平均値	37.00	36.30
		標準偏差	0.58	---
	48 hour	例数	8	1
		平均値	36.49	36.30
		標準偏差	0.42	---
	72 hour	例数	8	1
		平均値	36.53	36.80
		標準偏差	0.16	---
	96 hour	例数	8	1
		平均値	36.55	36.40
		標準偏差	0.15	---
	120 hour	例数	8	1
		平均値	36.58	36.60
		標準偏差	0.21	---
	144 hour	例数	8	1
		平均値	36.55	36.30
		標準偏差	0.35	---
	168 hour	例数	7	1
		平均値	36.66	36.30
		標準偏差	0.15	---
	192 hour	例数	8	1
		平均値	36.58	36.80
		標準偏差	0.25	---
	216 hour	例数	8	1
		平均値	36.50	36.50
		標準偏差	0.18	---
B	投与前	例数	10	2
		平均値	38.75	38.35
		標準偏差	0.38	0.35
	12 hour	例数	10	2
		平均値	38.51	38.10
		標準偏差	1.07	0.14
	24 hour	例数	10	2
		平均値	37.99	37.15
		標準偏差	1.14	0.07
	36 hour	例数	9	2
		平均値	37.00	36.80
		標準偏差	0.40	0.14
	48 hour	例数	10	2
		平均値	36.78	36.75
		標準偏差	0.46	0.35

型/亜型	観測時点		ウイルス力価上昇 [a] あり	ウイルス力価上昇 [a] なし
	72 hour	例数	9	2
		平均値	36.58	36.75
		標準偏差	0.30	0.07
	96 hour	例数	9	2
		平均値	37.60	36.05
		標準偏差	0.93	0.49
	120 hour	例数	10	2
		平均値	36.83	36.60
		標準偏差	0.35	0.14
	144 hour	例数	10	2
		平均値	36.74	36.55
		標準偏差	0.41	0.21
	168 hour	例数	9	2
		平均値	36.48	36.45
		標準偏差	0.27	0.07
	192 hour	例数	9	2
		平均値	36.64	36.45
		標準偏差	0.51	0.07
	216 hour	例数	10	2
		平均値	36.77	36.60
		標準偏差	0.46	0.14

ITTI 集団で投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
a　連続した 2 時点でウイルス力価が 0.6 [log_{10} ($TCID_{50}$/mL)] 以上増加をウイルス力価上昇と定義した.
出典：社内資料 (CTD 用解析_Gra_Table 2.7.3.3-4)

表 2.7.3.7-5　被験者の内訳 (T0821 試験，T0831 試験，登録例)

	T0821試験				T0831試験	
					12歳以上65歳未満	
	10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100	40/80 mg N=612	Placebo N=310
ITTI	100 (100.0)	100 (100.0)	100 (100.0)	100 (100.0)	456 (74.5)	231 (74.5)
ITTI除外例	0	0	0	0	156 (25.5)	79 (25.5)
除外理由						
- RT-PCR陰性例	---	---	---	---	154	78
- 未投与例	---	---	---	---	2	1
PPS	89 (89.0)	92 (92.0)	96 (96.0)	91 (91.0)	421 (68.8)	210 (67.7)
PPS除外例	11 (11.0)	8 (8.0)	4 (4.0)	9 (9.0)	191 (31.2)	100 (32.3)
除外理由						
- RT-PCR陰性例	---	---	---	---	154	78
- 未投与例	---	---	---	---	2	1
- 不適格例	1	2	1	0	17	9
- 治療方法違反例 [a]	9	4	3	7	7	5
- 経過観察不十分例	1	2	0	2	1	2
- 併用禁止薬使用例	---	---	---	---	37	23

例数 (%)
a　T0821 試験では併用禁止薬使用例を含む.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.2.1，5.3.5.1-02_Table 14.1.2.1.1

表 2.7.3.7-6　被験者の人口統計学的特性 (T0821 試験，T0831 試験，ITTI)

	T0821試験				T0831試験	
					12歳以上65歳未満	
	10 mg N=100	20 mg N=100	40 mg N=100	Placebo N=100	40/80 mg N=456	Placebo N=231
年齢 (歳)						
例数	100	100	100	100	456	231
平均値	37.7	37.9	37.3	37.4	33.5	33.9
標準偏差	11.3	10.8	10.6	10.6	13.5	13.7
性別 [例数 (%)]						
男性	68 (68.0)	58 (58.0)	60 (60.0)	61 (61.0)	232 (50.9)	120 (51.9)
女性	32 (32.0)	42 (42.0)	40 (40.0)	39 (39.0)	224 (49.1)	111 (48.1)
身長 (cm)						
例数	100	100	100	100	456	231
平均値	167.18	165.52	166.01	166.24	166.09	166.80
標準偏差	7.95	9.19	9.65	8.37	9.27	8.65
体重 (kg)						
例数	100	100	100	100	456	231
平均値	65.07	62.62	62.72	62.82	65.39	67.88
標準偏差	14.33	13.47	12.35	11.59	15.12	15.57
BMI (kg/m^2)						
例数	100	100	100	100	456	231
平均値	23.10	22.71	22.64	22.60	23.60	24.33
標準偏差	3.94	3.83	3.49	2.99	4.63	5.07
人種 [例数 (%)]						
Asian	100 (100.0)	99 (99.0)	100 (100.0)	100 (100.0)	349 (76.5)	178 (77.1)
Black or African American	0	0	0	0	18 (3.9)	11 (4.8)
White	0	0	0	0	85 (18.6)	40 (17.3)
Other	0	1 (1.0)	0	0	4 (0.9)	2 (0.9)
インフルエンザ7症状の合計スコアのベースライン値						
例数	100	100	100	100	456	231
平均値	12.7	12.4	12.2	12.3	13.2	13.5
標準偏差	3.2	3.0	2.8	2.7	3.2	3.3
体温のベースライン値 (°C)						
例数	100	100	100	100	453	231
平均値	38.45	38.52	38.50	38.46	38.47	38.39
標準偏差	0.44	0.46	0.45	0.45	0.52	0.50
発症から治験薬投与までの時間 [例数 (%)]						
12時間以下	7 (7.0)	15 (15.0)	12 (12.0)	11 (11.0)	60 (13.2)	34 (14.7)
12時間超24時間以下	38 (38.0)	40 (40.0)	28 (28.0)	42 (42.0)	178 (39.0)	87 (37.7)
24時間超36時間以下	30 (30.0)	18 (18.0)	36 (36.0)	22 (22.0)	139 (30.5)	67 (29.0)
36時間超48時間以下	25 (25.0)	27 (27.0)	24 (24.0)	25 (25.0)	79 (17.3)	43 (18.6)
RT-PCR法によるインフルエンザウイルス型 [n (%)]						
A/H1N1pdm型	66 (66.0)	71 (71.0)	61 (61.0)	69 (69.0)	7 (1.5)	7 (3.0)
A/H3N2型	13 (13.0)	5 (5.0)	12 (12.0)	6 (6.0)	393 (86.2)	196 (84.8)
B型	21 (21.0)	23 (23.0)	24 (24.0)	23 (23.0)	38 (8.3)	20 (8.7)
混合感染	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	8 (1.8)	3 (1.3)
その他	0	0	2 (2.0)	0	10 (2.2)	5 (2.2)
インフルエンザワクチン接種 [例数 (%)]						
あり	34 (34.0)	20 (20.0)	37 (37.0)	31 (31.0)	108 (23.7)	55 (23.8)
なし	66 (66.0)	80 (80.0)	63 (63.0)	69 (69.0)	348 (76.3)	176 (76.2)

出典：5.3.5.1-01_Tabl 14.1.3.1，5.3.5.1-02_Table 14.1.3.1

表 2.7.3.7-7　インフルエンザ罹病期間 (T0821 試験，T0831 試験，ITTI)

	T0821試験				T0831試験	
					12歳以上65歳未満	
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	40/80 mg	Placebo
インフルエンザ罹病期間						
例数	100	100	100	100	455	230
中央値 (時間)	54.2	51.0	49.5	77.7	53.7	80.2
95%信頼区間 (時間)	47.7, 66.8	44.5, 62.4	44.5, 64.4	67.6, 88.7	49.5, 58.5	72.6, 87.1
群間差 [a] (時間)	-23.4	-26.6	-28.2	---	-26.5	---
層別一般化Wilcoxon検定 [b]						
p値 [a]	0.0085	0.0182	0.0046	---	<0.0001	---

インフルエンザ罹病期間を投与開始からインフルエンザ症状が消失するまでの時間と定義した．症状の消失は，インフルエンザ 7 症状で評価した．
インフルエンザ罹病期間が欠測でない患者を対象に解析を実施した．
最終評価時点までインフルエンザ症状が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
a　対プラセボ又は対オセルタミビル．
b　T0821 試験では，喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
　T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
出典：5.3.5.1-01_Table 11-6，5.3.5.1-02_Table 14.2.1.1

表 2.7.3.7-8　平熱に回復するまでの時間 (T0821 試験，T0831 試験，ITTI)

	T0821試験				T0831試験	
					12歳以上65歳未満	
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	40/80 mg	Placebo
平熱に回復するまでの時間						
例数	100	100	100	100	448	230
中央値 (時間)	33.4	31.6	28.9	45.3	24.5	42.0
95%信頼区間 (時間)	26.9, 38.1	26.9, 35.8	24.5, 34.7	35.6, 54.0	22.6, 26.6	37.4, 44.6
群間差 [a] (時間)	-11.9	-13.7	-16.5	---	-17.5	---
層別一般化Wilcoxon検定 [b]						
p値 [a]	0.0128	0.0034	0.0003	---	<0.0001	---

平熱は，37.0°C 未満と定義した．
平熱に戻るまでの時間が欠測ではない患者を対象とした．
最終評価時点までに平熱に回復しなかった患者は，その時点で打ち切りとした．
a　対プラセボ又は対オセルタミビル．
b　T0821 試験では，喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
　T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした．
出典：5.3.5.1-01_Table 11-9，5.3.5.1-02_Table 14.2.13.1

表 2.7.3.7-9　ウイルス力価の変化量 (T0821 試験，T0831 試験，ITTI)

観測時点		T0821試験				T0831試験	
						12歳以上65歳未満	
		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99	40/80 mg N=427	Placebo N=210
Day 2	例数	99	100	95	98	414	201
	平均値	-3.83	-3.53	-4.54	-1.32	-4.45	-1.19
	標準偏差	2.05	2.07	1.87	2.19	2.03	2.43
	p値 [a]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	---	<0.0001	---
Day 3	例数	67	70	69	65	406	193
	平均値	-4.67	-4.55	-4.87	-3.12	-4.82	-2.88
	標準偏差	1.82	2.00	1.89	2.28	1.99	2.88
	p値 [a]	<0.0001	0.0004	<0.0001	---	<0.0001	---
Day 4	例数	---	---	---	---	114	57
	平均値	---	---	---	---	-4.50	-3.31
	標準偏差	---	---	---	---	2.02	2.34
	p値 [a]	---	---	---	---	0.0008	---
Day 5	例数	---	---	---	---	406	192
	平均値	---	---	---	---	-4.95	-4.47
	標準偏差	---	---	---	---	1.93	2.21
	p値 [a]	---	---	---	---	0.0132	---
Day 6	例数	98	97	96	98	97	48
	平均値	-5.41	-4.78	-5.35	-4.85	-4.58	-4.68
	標準偏差	1.67	1.95	1.66	2.09	1.99	2.12
	p値 [a]	0.1373	0.7831	0.2007	---	0.9307	---
Day 9	例数	98	97	96	97	408	197
	平均値	-5.49	-4.94	-5.36	-5.18	-5.06	-4.87
	標準偏差	1.66	1.92	1.71	1.94	1.87	1.85
	p値 [a]	0.3961	0.4488	0.8683	---	0.1677	---

単位：$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL].

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.

投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.

a　対プラセボ又は対オセルタミビル．van Elteren 検定.

T0821 試験では，喫煙習慣 (有無)及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.

T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.

出典：5.3.5.1-01_Table 11-11，5.3.5.1-02_Table 14.2.2.1

表 2.7.3.7-10　ウイルス RNA 量の変化量 (T0821 試験，T0831 試験，ITTI)

観測時点		T0821試験				T0831試験	
						12歳以上65歳未満	
		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99	40/80 mg N=456	Placebo N=231
Day 2	例数	99	100	96	98	431	213
	平均値	-1.19	-1.06	-1.50	-0.63	-1.63	-0.56
	標準偏差	1.02	1.06	1.01	1.23	1.03	1.37
	p値 [a]	0.0005	0.0200	<0.0001	---	<0.0001	---
Day 3	例数	67	70	69	65	424	205
	平均値	-2.11	-2.01	-2.19	-1.53	-2.80	-1.61
	標準偏差	1.04	1.08	1.26	1.19	1.20	1.76
	p値 [a]	0.0049	0.0143	0.0005	---	<0.0001	---
Day 4	例数	---	---	---	---	120	66
	平均値	---	---	---	---	-3.07	-1.95
	標準偏差	---	---	---	---	1.59	1.76
	p値 [a]	---	---	---	---	<0.0001	---
Day 5	例数	---	---	---	---	424	204
	平均値	---	---	---	---	-3.75	-3.04
	標準偏差	---	---	---	---	1.47	1.62
	p値 [a]	---	---	---	---	<0.0001	---
Day 6	例数	98	97	97	98	101	56
	平均値	-2.98	-2.58	-2.90	-2.51	-3.83	-3.03
	標準偏差	0.82	1.19	0.95	1.15	1.64	1.85
	p値 [a]	0.0132	0.7516	0.0423	---	0.0010	---
Day 9	例数	98	97	96	97	426	208
	平均値	-3.11	-2.79	-3.02	-2.84	-4.43	-4.06
	標準偏差	0.82	1.08	0.93	1.17	1.42	1.47
	p値 [a]	0.2746	0.4440	0.6156	---	0.0002	---

単位：T0821 試験では $\log_{10}$ [copy/mL]，T0831 試験では $\log_{10}$ [virus particles/mL].

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.

a　対プラセボ又は対オセルタミビル．van Elteren 検定.

T0821 試験では，喫煙習慣 (有無)及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とし，投与前にウイルス力価が陽性であった集団を対象とした.

T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とし，投与前に RT-PCR が陽性であった集団を対象とした.

出典：5.3.5.1-01_Table 11-11，5.3.5.1-02_Table 14.2.3.1

表 2.7.3.7-11　ウイルス力価陽性患者の割合 (T0821 試験，T0831 試験，ITTI)

観測時点		T0821試験				T0831試験	
						12歳以上65歳未満	
		10 mg N=99	20 mg N=100	40 mg N=98	Placebo N=99	40/80 mg N=427	Placebo N=210
Day 2	割合	86.9% (86/99)	72.0% (72/100)	51.0% (49/96)	93.9% (92/98)	47.6% (197/414)	96.0% (193/201)
	95%信頼区間	78.6, 92.8	62.1, 80.5	40.6, 61.4	87.1, 97.7	42.7, 52.5	92.3, 98.3
	p値 [a]	0.0882	<0.0001	<0.0001	---	<0.0001	---
Day 3	割合	41.8% (28/67)	37.1% (26/70)	29.0% (20/69)	81.5% (53/65)	21.7% (88/406)	70.5% (136/193)
	95%信頼区間	29.8, 54.5	25.9, 49.5	18.7, 41.2	70.0, 90.1	17.8, 26.0	63.5, 76.8
	p値 [a]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	---	<0.0001	---
Day 4	割合	---	---	---	---	16.7% (19/114)	56.1% (32/57)
	95%信頼区間	---	---	---	---	10.3, 24.8	42.4, 69.3
	p値 [a]	---	---	---	---	<0.0001	---
Day 5	割合	---	---	---	---	13.5% (55/406)	29.7% (57/192)
	95%信頼区間	---	---	---	---	10.4, 17.3	23.3, 36.7
	p値 [a]	---	---	---	---	<0.0001	---
Day 6	割合	11.2% (11/98)	11.3% (11/97)	11.3% (11/97)	23.5% (23/98)	8.2% (8/97)	12.5% (6/48)
	95%信頼区間	5.7, 19.2	5.8, 19.4	5.8, 19.4	15.5, 33.1	3.6, 15.6	4.7, 25.2
	p値 [a]	0.0204	0.0243	0.0250	---	0.4767	---
Day 9	割合	0	0	1.0% (1/96)	1.0% (1/97)	2.9% (12/408)	4.6% (9/197)
	95%信頼区間	0.0, 3.7	0.0, 3.7	0.0, 5.7	0.0, 5.6	1.5, 5.1	2.1, 8.5
	p値 [a]	0.3115	0.3173	0.9730	---	0.3353	---

Day 2: 24 hours, Day 3: 48 hours, Day 4: 72 hours, Day 5: 96 hours, Day 6: 120 hours, Day 9: 192 hours.
投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
a　対プラセボ又は対オセルタミビル．Mantel-Haenszel 検定.
　T0821 試験では，喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.
　T0831 試験では，地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.
出典：5.3.5.1-01_Table 11-11，5.3.5.1-02_Table 14.2.1.7.1

表 2.7.3.7-12　ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間 (T0821 試験, T0833 試験, ITTI)

	T0821試験				T0831試験	
					12歳以上65歳未満	
	10 mg	20 mg	40 mg	Placebo	40/80 mg	Placebo
ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間						
例数	---	---	---	---	426	209
中央値 (時間)	---	---	---	---	24.0	96.0
95%信頼区間 (時間)	---	---	---	---	24.0, 48.0	--- [c]
群間差 (時間) [a]	---	---	---	---	-72.0	---
層別一般化Wilcoxon検定 [b]						
p値	---	---	---	---	<0.0001	---

投与前にウイルス力価が陽性，かつ，ウイルス排出が停止するまでの時間が欠測ではない患者を対象とした.
最終評価時点までウイルス力価が消失しなかった患者は，その時点で打ち切りとした.
a　対プラセボ又は対オセルタミビル.
b　地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした.
c　中央値の直前で Kaplan-Meier 推定値の 95%信頼区間の下限が 50%を上回っており，その直後で同様に 95%信頼区間の上限が 50%を下回っていたため，算出できず.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.6.1